

Les difficultés de l'enquête étiologique lors de la naissance d'un malformé

A propos
du rôle possible d'un tæniuge à base d'étain métallique
dans la genèse de trois ectroméllies

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul SEYVOS

Ancien Externe en premier des Hôpitaux de Lyon

Né le 7 Novembre 1937, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

Les difficultés de l'enquête étiologique lors de la naissance d'un malformé

**A propos
du rôle possible d'un tæniuge à base d'étain métallique
dans la génèse de trois ectromélies**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul SEYVOS

Ancien Externe en premier des Hôpitaux de Lyon

Né le 7 Novembre 1937, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1964

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires	M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Assesseurs	M. J.-F. CIER.
	MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

Clinique urologique	MM. CIBERT.	Clinique traumatologique des membres	MM. CREYSSSEL.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrout).	Clinique carcinologique	DARGENT.
	DECHAUME.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale		Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Anatomie	LATARJET.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
		Pathologie médicale	VACHON.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Radiologie	PAPILLON.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.	Clinique des maladies infectieuses	JEUNE.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
Pharmacie galénique	REVOL.	Bactériologie	MONNET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Physiologie B	CHATONNET.
Médecine du travail	BOURRET.	Clinique endocrinologique.	GUINET.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Clinique stomatologique	FREIDEL.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles	MARION Joseph.
Clinique chirurgicale C	BERTRAND.		
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.	Matière médicale et législation pharmaceutique	DORCHE.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Histologie et embryologie.	DUMONT Louis
Médecine légale et déontologie	ROCHE.	Chimie	PERROT.
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.	Physiologie A	CIER J.-F.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phoniologie	MOUNIER-KUHN.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	PERRIN J.
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.	Clinique de chirurgie cardiaque	MICHAUD Pierre
Clinique de dermatologie, syphillographie et allergologie	THIERS.	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	X...
Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN.	Biologie médicale et pharmacodynamie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Bactériologie	BERTOYE.
Neuro-chirurgie	MANSUY.
Chimie pharmaceutique	COLLET.
Clinique de pédiatrie	SARROUY.
Climatologie	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS.
Neuro-chirurgie	LEQUIRE.
Médecine générale	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSSEL Roger	Electro-radiologie	MM. BUFFARD.
Hygiène	THIVOLET.	Médecine générale et thé-	
Parasitologie	GARIN.	rapeutique	LEJEUNE.
Electro-radiologie	PINET.	Stomatologie	de MOURGUES
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.		F
Chimie analytique	de SOLLIERS.	Maladies infectieuses	NAUSSAC.
Médecine du travail	TOLOT.	Chirurgie générale	REBOUILLAT.
Médecine générale	DESPIERRES.	Pédiatrie	ROMAGNY.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Médecine générale	DELAHAYE J.P.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Anesthésiologie	DELEUZE R.
Pathologie expérimentale	JOUVET.	Electroradiologie diagnostic	
Physique biologique	PEYRIN.	et thérapeutique	GIRAUD M.
Anatomie pathologique	TOMMASI.	Anesthésiologie	MICHEL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Anatomie	MM. DUROUX.	Biologie médicale et phar-	
Thérapeutique	BRETTE.	macodynamie	MM. FAUCON.
Anatomie	BOUCHET.	Physiologie	FLANDROIS.
Hématologie	FAVRE-GILLY.	Bactériologie	VIALIER-
Histologie et embryologie	GIROD.		RAYNARD.
Chimie biologique	GRAS.	Médecine générale	FRIES.
Chimie analytique	MALLEIN.	Médecine générale	LAMBERT.
Hygiène	RIFFAT.	Chirurgie générale	MICHOULIER
		Pédiatrie	GILLY.

AGREGES EN EXERCICE

Obstétrique	MM. BURTHIAULT.	Chirurgie générale	MM. FRANÇILLON.
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.	Chirurgie générale	SAUBIER.
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.	Neuro-psychiatrie	SCHOTT.
Chirurgie générale	GUILLEMIN.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE.
Chirurgie générale	JAUBERT-	Electro-radiologie	CHASSARD.
	DE-BEAUJEU.	Orthopédie	FAYSSE.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD.
Médecine générale	PLAUCHU.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	PONT.	Ophtalmologie	HUGONNIER.
Chirurgie générale	SAUTOT.	Pneumo-phtisiologie	KALB.
Médecine générale	TRAAGER.	Médecine générale	LARBRE.
Médecine générale	VIGNON.	Chirurgie générale	MARET.
Ophtalmologie	BONAMOUR.	Médecine générale	MORNEX.
Médecine légale	COLIN.	Médecine générale	NORMAND.
Dermatologie	COLOMB.	Médecine générale	PERRIN André
Chirurgie générale	de MOURGUES	Pédiatrie et puériculture	BETHENOD.
	Georges.	Stomatologie	DUMAS.
Médecine générale	DEVIC.	Obstétrique	GARMIER.
Obstétrique	DUMONT	Médecine générale	NOEL.
	Martial.	Médecine générale	ROBERT.
Urologie	DURAND.	Orthopédie	SCHNEPP.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. BANSSILLON; Assesseurs : MM. MAGNIN, NOTTER et ROBERT.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

Ce travail leur appartient, qu'il soit
la juste récompense de tous leurs efforts,
et le témoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME

En gage de notre amour.

A MON FILS JEAN-PIERRE

A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

Ils savent toute l'affection que je leur
porte, qu'ils trouvent dans ce travail
l'expression de ma reconnaissance.

A MES BEAUX-FRERES

A BONNE-MAMAN

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BANSSILLON

Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici, l'expression de toute
notre gratitude et de notre respect.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAGNIN

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous juger et de nous avoir ouvert avec bienveillance les portes de son service. Nous avons été son externe et nous avons pu apprécier sa compréhension, la valeur de son enseignement.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NOTTER

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Nous sommes sensible à l'honneur qu'il nous a fait lorsqu'il nous confia ce travail et mit à notre disposition les documents nécessaires à sa réalisation. Nous savons l'intérêt qu'il porte à ces questions et nous souhaitons ne l'avoir point déçu.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements sincères et respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROBERT

Nous avons toujours trouvé auprès de lui un accueil particulièrement sympathique. Il nous a guidé dans l'élaboration de ce travail, ses conseils de généticien nous ont été particulièrement précieux.

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer ici notre respectueuse reconnaissance.

Qu'il nous soit permis de remercier également MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND, de l'Ecole Vétérinaire, qui eut la gentillesse de nous ouvrir les portes de son laboratoire et de nous exposer quels étaient les principaux problèmes rencontrés en expérimentation animale.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYSSSEL ET LE DOCTEUR GATE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LATARJET

MONSIEUR LE PROFESSEUR TRILLAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SOUSTELLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TOLOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAGNIN

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT



INTRODUCTION

Deux auteurs, P. Chassagne et P. Lechat, ont rapporté récemment que trois mille malformations en Allemagne de l'Ouest ont été en relation directe avec l'administration de Thalidomide. Notre but n'est pas de dissenter à ce sujet : la presse, médicale ou non, l'a déjà fait largement ; nous voudrions cependant tirer de ce drame quelques instructions afin qu'une telle catastrophe ne se renouvelle pas.

Nous avons fait en sorte, tout au long de ce travail, de montrer combien il était difficile de trouver une étiologie précise à une malformation ; l'affaire de la Thalidomide en est une illustration, c'est la raison pour laquelle nous avons été amenés à la retracer brièvement sous forme « d'historique ».

Puis nous relatons en détail trois observations d'agénésie d'un membre supérieur, réunies par le Professeur agrégé Notter et le Professeur agrégé Robert et dans lesquelles une nouvelle étiologie médicamenteuse incriminant un produit réputé jusque-là anodin, peut être soutenue.

Après avoir discuté le mécanisme de ces malformations, nous avons passé en revue les moyens dont nous disposons actuellement pour rechercher ces étiologies, ainsi que les moyens de lutte préventive contre une nouvelle « épidémie » (pour reprendre le terme employé à propos de la Thalidomide).

Ceci nous a permis de présenter les modalités de l'enquête dans un service d'obstétrique à la naissance d'un malformé, chapitre illustré par une statistique portant sur un an, à la maternité du Professeur Magnin à l'Hôtel-Dieu. Ceci nous a permis également de faire le point sur les données de l'expérimentation en ce domaine ; et enfin, de tirer les conclusions de ce bilan, en proposant des solutions qui nous paraissent indispensables pour l'avenir.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

LA THALIDOMIDE ET LES DIFFICULTES DE L'ENQUETE

Dès la fin de l'année 1960, une nouvelle inquiétante commençait à troubler sérieusement le corps médical mondial : le nombre des malformations graves affectant les nouveau-nés d'Allemagne venait d'augmenter d'une façon nette à tel point que l'on n'hésitait plus à parler d'une « épidémie » de malformations.

Alors qu'avant 1960 les dysplasies des extrémités étaient extrêmement rares (1 à 5 cas sur 10.000 naissances, ce chiffre restant pratiquement le même d'une année à l'autre), on déplorait, au terme de cette année tragique, entre 800 et 1.000 naissances d'enfants phocomèles dans la seule République Fédérale allemande. A la clinique pédiatrique de Crefeld, par exemple, on enregistrait 13 naissances d'enfants atteints de graves malformations sur une période de dix mois, alors que, durant la décennie précédente, cette clinique n'en avait pas connu une seule.

Pendant l'année 1961, cette épidémie devait encore s'étendre et l'on se rendit compte qu'elle ne frappait pas seulement l'Allemagne de l'Ouest. Il fallut cependant un certain temps avant que l'on connût avec une relative exactitude l'ampleur de la catastrophe. En effet, il n'existe, dans ce domaine, ni statistiques officielles, ni officieuses (les parents désirant rarement qu'une publicité quelconque soit donnée au malheur qui les frappe) et il était nécessaire d'attendre que les médecins puissent confronter leurs observations pour tenter de dresser un premier bilan.

Il semble qu'aujourd'hui le chiffre de 8 à 10.000 enfants malformés dans le monde, puisse être avancé. Mais la Grande-

Bretagne et surtout l'Allemagne Fédérale furent, de beaucoup, les pays les plus éprouvés. Quant à la cause de ce fléau, les chercheurs furent obligés de se livrer à une véritable enquête de détective pour parvenir à la cerner puis à la déterminer avec un maximum de certitude. En novembre 1961 enfin, un accusé était désigné : la Thalidomide, imide de l'acide N phtalyl glutamique.

On pouvait acheter ce terrible produit, sans la moindre ordonnance médicale, pour un prix modéré (moins de 5 F) dans toutes les pharmacies.

Il est ahurissant de voir, tout d'abord, sous quelle incroyable variété de dénominations il était vendu, puisque l'on a relevé non moins d'une cinquantaine de noms déposés dans le monde entier, pour baptiser commercialement soit le produit lui-même, soit d'autres médicaments qui en contenaient.

Les plus connus sont le Contergan ou le Softénon, mais nous avons noté dans cette liste : Algosédiv, Asmadion, Asmaval, Boubrin, Calmore, Coronarolectin, Distaval, Ectiluran, Entérosédiv, Gastrinide, Glutanon, Grippex, Imidan, Imidène, Isomin, Kévadon, Lulamin, Néonibrol, Néosydin, Neurosédyn, Névrodyn, Noctosédiv, Noxodyn, Poly-Giron, Polygripan, Prednisédiv, Profarmil, Psycholiquid, Psychotablets, Questimid, Quiétoplex, Sanodormin, Sédalis, Sédimide, Talimol, Tensival, Thalín, Thalinette, Théophilcholine, Ulcerfen, Valgis, Valgraine...

Sur le prospectus on pouvait lire :

« Le Softenon synthétisé dans nos laboratoires de recherches est un sédatif excellent qui, à doses plus élevées, possède une action hypnotique. Il ne contient ni acide barbiturique, ni alcaloïde, ni phénotiazine, ni brome. Le Softenon est d'effet sûr, sans aucun goût et inoffensif. »

Avec la Thalidomide, le suicide devenait quasi impossible, puisque les statistiques publiées par la firme productrice révèlent que 188 personnes tentèrent, sans succès, de se donner la mort avec des doses très fortes. Les médecins devaient être sensibles à cet avantage, avec elle l'accident n'était plus possible ; il s'agissait d'un médicament repos, d'un « médicament-miracle ». Dès lors, il allait devenir le sédatif et l'hypnotique préféré des hôpitaux et des cliniques comme celui des pédiatres. Il fut même *recommandé aux femmes enceintes* pour combattre les vomissements gravidiques. Enfin, il fut mélangé à d'autres produits utilisés contre la grippe, la toux, la nervosité, l'asthme,

la migraine, les névralgies, les troubles digestifs, les ulcères d'estomac...

En 1960 et 1961, la vente du Contérgan égalait celle de l'aspirine (375 millions de comprimés par an), il était vendu dans 97 pays !

Il semblerait, avec ce long exposé, que nous sommes un peu en marge de notre propos, mais pour bien comprendre l'exemple de la Thalidomide, il est indispensable de le replacer dans ce contexte assez extraordinaire. D'ailleurs, nous allons voir combien l'enquête menée par le Docteur Lenz fut difficile, alors que précisément la diffusion énorme de ce produit miracle correspondait exactement à l'apparition importante des malformations.

Nous allons suivre cette enquête en détail, car rien ne peut mieux illustrer les difficultés rencontrées par l'enquêteur dans la recherche d'étiologie des malformations.

C'est en octobre 1960 que l'attention des spécialistes allemands fut attirée pour la première fois sur des cas de phocomélie. En effet, lors du congrès annuel de l'Association des pédiatres de l'Allemagne de l'Ouest, qui se tint à Cassel, une communication fut faite par Korsenow et Pfeiffer relatant le cas de deux nouveau-nés qui méritaient un certain intérêt par le simple fait qu'ils étaient atteints d'anomalies graves et diverses, rarement réunies à la fois sur la même personne. Il s'agissait de phocomélies, accompagnées de malformations de l'oreille externe et de multiples malformations viscérales telles qu'atrésie de l'œsophage ou de l'intestin grêle, malformations cardiaques, imperforations de l'anus, malformations rénales, microphthalmies et angiomes plans de la face — couvrant la lèvre supérieure, le nez et une partie du front —, malformations des yeux aussi.

Rapidement, de nombreux cas vinrent s'ajouter aux deux qui avaient fait l'objet d'une publication, et l'on commençait

Phocomélies = « au sens propre » : Défaut de développement d'un ou de plusieurs segments de membres, insérant plus ou moins directement les extrémités distales (mains ou pieds) sur les ceintures (scapulaire ou pelvienne).

— Malformation bien connue des Lyonnais puisqu'il existait un phocomèle (pieds articulés aux hanches) vendeur de quatre saisons, habitant le quartier Saint-Jean, né vers 1912 et mort en 1960.

— Par extension, et au cours de l'affaire de Liège, la définition suivante a été donnée par les auteurs allemands : « membres supérieurs réduits à une ébauche ou bien absents et parfois membres inférieurs également inexistants, réduits ou malformés, amélie ou dysmélie ».

à parler du « syndrome de Wiedmann ». Le monde médical s'alertait devant l'importance du drame. Les maternités commençaient à réaliser qu'elles connaissaient toutes une augmentation inexplicable du nombre des enfants nés malformés. Alors qu'aucun enfant phocomèle ne paraît être né à Hambourg, Münster et à Bonn entre 1949 et 1959, soit en dix ans, on notait entre 1959 et 1961, 259 enfants atteints de cette anomalie à Hambourg, 126 à Münster et 71 à Bonn.

On commença à établir des statistiques, mais sans attendre les résultats, le Docteur Lenz, médecin d'une trentaine d'années, travaillait à la recherche d'une étiologie. Il repoussa d'abord un certain nombre de causes possibles. L'hérédité étant écartée, on se tourna vers les retombées radio-actives, cette hypothèse fut repoussée en raison de la localisation des cas en Allemagne.

La localisation, le caractère épidémique, ne pouvaient-ils provenir d'un virus ? Etant donné le type des malformations, il ne pouvait s'agir de la rubéole, on chercha un autre virus. Mais on ne retrouvait pas les caractéristiques d'une épidémie, l'augmentation du nombre des nouveau-nés atteints semblait durable, incessante et régulière. L'hypothèse virale ne fut donc pas retenue, on tournait en rond.

Le Docteur Lenz, qui travaillait seul (sans collaborateur), fut le premier à orienter ses recherches vers les produits chimiques et les médicaments qui auraient pu perturber la grossesse normale de la mère. Il rédigea un questionnaire (dès juin 1961) sur les facteurs exogènes qui étaient peut-être (c'était une hypothèse) la cause déterminante des malformations phocoméliques.

Dans ce questionnaire envoyé aux parents des enfants atteints, il demandait de signaler les divers facteurs qui auraient pu être en mesure d'affecter le développement normal de l'embryon, traitements hormonaux, alimentation, rayons X, tests de détermination de gravidité, pratique anticonceptionnelle, etc... Le Docteur Lenz avait même poussé la minutie jusqu'à demander aux femmes quelle était la marque de rouge à lèvres qu'elles employaient ! Il allait lui falloir quatre mois de recherches incessantes pour découvrir ce qu'il cherchait désespérément. L'attention du médecin fut vite attirée sur les médicaments pris au début de grossesse, 20 % des mères mentionnèrent le nom de

Contergan dans le questionnaire. Notons au passage que 20 % seulement y pensèrent, alors que presque toutes en avaient pris).

Un second questionnaire fut rédigé par le Docteur Lenz, centré cette fois sur le Contergan, la date des prises par rapport aux mois de grossesse, les quantités, etc... Entre temps, le Docteur Lenz menait avec le Docteur Kapp, une enquête plus poussée sur les cas individuels dont il avait eu directement connaissance. Cette enquête les conduisait chez les médecins, dans les pharmacies, auprès des mères qui avaient donné naissance à un enfant malformé. Il découvrit avec certitude que 41 femmes sur les 46 qu'il vit, avaient pris du Contergan pendant les deux premiers mois de grossesse (on voit au passage que les chiffres changent du tout au tout lorsque l'enquêteur interroge lui-même les mères, nous reviendrons sur ce sujet d'ailleurs). Il contrôla dans les pharmacies les dates de délivrance des ordonnances chaque fois que la chose était possible. Il put alors établir que, dans la plupart des cas, le tranquillisant avait été absorbé entre la sixième et la huitième semaine. Une centaine de mères, dans la même situation, confirmèrent par lettre qu'elles avaient également pris du Contergan au début de la gestation, et de nombreux médecins lui signalèrent les cas semblables dont ils avaient connaissance.

Le Docteur Speirs, à la même époque, menait une enquête semblable en Ecosse. Il rapporte à ce sujet qu'il avait rassemblé dans son bureau, dix mamans, il avait disposé discrètement un flacon de « Distaval » (nom de la Thalidomide dans ce pays) en pensant que mieux que le nom, ce flacon pourrait raviver la mémoire défaillante de ces malheureuses mères. Effectivement, un certain nombre désignèrent spontanément le Distaval comme étant le produit dont elles avaient fait usage.

Le Docteur Lenz, de son côté, contrôla ce qu'il appelait les « cas négatifs », c'est-à-dire les cas où les femmes n'avaient pas mentionné le Contergan. Il ne faisait pas confiance à leurs déclarations et il poussait le scrupule jusqu'à aller lui-même dans les familles vérifier le contenu des armoires à pharmacie ! De même il allait voir les médecins traitants, les obligeait à reconsulter leurs fichiers et leur faisait découvrir qu'ils avaient bien prescrit du Contergan au début de grossesse de leurs clientes. Si cela ne donnait rien, il allait jusqu'à étudier les dossiers

de Sécurité sociale pour voir si les femmes n'avaient pas, à un moment donné, consulté un autre médecin (pendant la période des vacances, par exemple).

Cette enquête finit par porter ses fruits, mais le Docteur Lenz ne gagna pas la bataille facilement, il se heurta à l'opposition de la Chemie Grünenthal (la société productrice) qui présentait un protocole d'expérimentation sérieux (nous reviendrons sur ce point).

CHAPITRE II

PROBLEMES POSES PAR TROIS OBSERVATIONS SUPERPOSABLES D'AGENESIE DU MEMBRE SUPERIEUR EN RAPPORT AVEC LA PRISE D'UN TÆNIFUGE A BASE D'ETAIN

Nous avons vu dans l'affaire de la Thalidomide, combien, malgré l'ampleur du drame, l'enquête du Docteur Lenz avait rencontré de difficultés avant d'aboutir. Nous allons retrouver ces difficultés à propos de la publication de trois observations superposables d'agénésie du membre supérieur en rapport avec la prise d'un tænifuge à base d'étain.

Afin de présenter le problème tel qu'il se pose aux médecins, aux enquêteurs, aux généticiens, nous avons conservé scrupuleusement l'ordre chronologique de publication de ces trois observations ; qu'il nous soit permis au passage de nous excuser du style « reportage » que nous avons été contraints d'adopter en raison de ces circonstances.

a) Déroulement des faits

Dans le n° 52 du *Lyon Médical*, soit à la date du 29 décembre 1963, le Professeur agrégé Notter et le Professeur agrégé Robert publiaient une observation d'agnésie de la main :

Mme D..., II pare, 28 ans. Un interrogatoire précis ne révèle aucun antécédent malformatif dans sa famille ni dans celle de son mari. Groupe sanguin A 2. Rhésus positif.

Dernières règles le 15 août 1962. Accouchement prévu le 25 mai 1963. Accouchement spontané le 24 mai 1963 ; garçon vivant et vigoureux, pesant 2.950 grammes. On constate, chez cet enfant, une agénésie complète de la main (fig. 1 et 2) droite. Il est difficile de

se rendre compte de l'état anatomique du carpe ; les points d'ossification sont absents, mais ils le sont généralement à la naissance. Nous avons l'intention de pratiquer de nouveaux clichés à l'âge de 6 mois. Quant à l'extrémité inférieure du cubitus, elle apparaît assez nettement hypoplasique. L'extrémité inférieure du radius est normale. Le reste de l'examen ne montre pas d'anomalie. Auscultation cardiaque normale.

Il n'y a eu, durant la grossesse, ni épisode infectieux cliniquement décelable, ni irradiation. Il n'y a pas eu de menaces de fausse-couche. Mais, au début de sa grossesse, la mère a constaté chez elle l'existence d'un *tænia saginata* et a demandé à son médecin de traiter ce parasitisme. D'où la prise, du 28 octobre au 2 novembre 1962 (cinq jours), de trois comprimés par jour d'un



FIG. 1

tæنيفuge contenant : oxyde d'étain pur (0,06 g) et étain métallique pur (0,06 g) par comprimé, en association avec, du 28 octobre au 31 octobre 1962, un comprimé par jour de pyridoxine (250 milligrammes).



FIG. 2

Dans cette publication, les auteurs ne tiraient pas de conclusion précise quant aux rôles joués par le Ténifuge et la Pyridoxine, mais ils tenaient cependant à faire cette publication au cas où ... elle permettrait d'en rassembler d'autres.

Les auteurs mentionnaient d'ailleurs en substance :

« En l'absence de législation, il serait opportun de voir publier les observations tératologiques, même isolées, chaque fois qu'un médicament, même anciennement et honorablement connu, peut être incriminé, parmi d'autres facteurs, dans la genèse d'une ou plusieurs malformations. C'est dans cet esprit que nous avons rapporté à la Société Nationale de Médecine de Lyon, cette observation

« Nous montrerons dans de brefs commentaires que cette publication ne consistera nullement à interdire dans ce cas unique, l'usage des médicaments incriminés chez la femme en âge de procréer, car une coïncidence est possible, mais sera susceptible d'éveiller l'attention des médecins sur un danger tératogène éventuel s'ajoutant à la liste de ceux déjà retenus ».

Le 30 décembre 1963, le Professeur Notter recevait une lettre adressée par le Docteur Jean Reignier, de Verneuil-sur-Seine (S.-et-O.). Nous nous permettons de reproduire cette lettre en partie, car elle se passe de commentaire :

« Mon cher Confrère,

...Le 26 novembre 1963, j'accouche une de mes clientes d'un bébé à terme présentant la même malformation, du même côté (il doit manquer un peu plus de l'avant-bras et au centre du moignon on devine l'extrémité de 5 doigts minuscules). Or, j'ai prescrit à cette cliente, pour un téniasis au début d'avril 1963, 6 pillules de « Tœniase » par jour pendant 15 jours (le tœnia a d'ailleurs mieux résisté que la main, il vit encore). Les D.R. sont du 16 février 1963. J'avais prescrit également le 25 mars 1963 à cette personne du Duogynon, du Procalmadiol et du Biocalcose. Je n'ai pas eu votre sagacité. Des quatre étiologies médicamenteuses possibles, j'ai parié pour le Méprobamate (parce que neuroleptique comme la Thalidomide) et j'ai écrit la lettre que vous trouverez dans le journal *Le Concours Médical* du 28 décembre 1963 (je le reçois en même temps que votre article), à la rubrique des « Consultations médico-chirurgicales », page 7 222, en ne parlant que du Procalmadiol et en taisant que ma cliente ait pris trois autres médicaments.

Si vous le jugez utile, je vais faire des photographies du bébé, je vais rechercher l'ordonnance à la Sécurité Sociale et sur le registre du Pharmacien (car je n'ai pas la date exacte, je l'ai délivrée en visite à domicile et n'ai rien mis sur sa fiche, mais je suis sûr que c'était au début d'avril 1963). Je vais faire faire des graphies de l'avant-bras restant. Et je vous renverrai tout cela, car je crois que devant ces deux cas étonnamment semblables, vous devez prévenir tous les médecins de France, voire de l'étranger, par les journaux médicaux ; prévenir aussi tous les pharmaciens, car les Tœnicides à base de Sn ne sont pas que je sache au tableau C,

donc sont délivrables sans ordonnance, prévenir donc aussi le public par la presse non médicale prévenir les laboratoires fabriquant le ou les tænicides à base de Sn.

Mon observation est la deuxième en date. Je n'ai pas su l'interpréter correctement. Je veux seulement que la corrélation des deux vous convainque du bien fondé de vos soupçons et vous fasse déclencher une campagne un peu retentissante.

Il y a bien autant de Tæniasis (et le Sn est le tænifuge que l'on conseille lors de la gestation !) que de rubéole chez les gestantes ! Reste la question de la B6, je suis presque sûr que ma cliente n'en a jamais pris, je vais le rechercher.

Veuillez agréer... »

Le Professeur Notter écrivait à son tour au Docteur Reignier, afin d'avoir plus de précision sur cette nouvelle observation. Début janvier, le Professeur Notter recevait la réponse du Docteur Reignier, que nous reproduisons en partie, ainsi que le double de l'observation et les copies des ordonnances :

« Mon cher Confrère,

Veuillez excuser mon retard à vous répondre : vous savez mieux que moi qu'il est délicat en clientèle d'aller chez les gens sans être appelé, d'exiger des examens et des anamnestiques paraissant dépourvus d'utilité.

J'ai pu avec les copies d'ordonnances, mon « livre-journal » et un nouvel interrogatoire de Mme M..., reconstituer l'observation ci-jointe. Mme M... n'a pas d'autre médecin que moi et la liste des médicaments est donc bien exclusive. Il est vérifié qu'elle n'a jamais pris de Pyridoxine. Thrombovar et Largactil sont les seuls contemporains de la Tæniase.

Le Tænicide a été pris un peu plus tard que je ne pensais : du 70^e au 84^e jour après les dernières règles. Cela concorde sérieusement avec les dates de votre observation de Mme D... qui a pris du Sn + SnO du 74^e au 79^e jour suivant les D.R. Ceci rend moins décevante la référence avec la période dangereuse de Lenz (30^e au 50^e). Il doit s'agir réellement d'un mécanisme différent se produisant à une date différente.

Veuillez agréer... »

OBSERVATION

Mme Gisèle M..., 4^e pare, 25 ans, aucun antécédent malformatif dans sa famille ni dans celle de son mari. Aucun antécédent médical, chirurgical ou obstétrical notable.

Consulte le 25 mars 1963 pour un retard de règles de 9 jours. Les règles précédentes dates du 16 février et étaient déjà survenues avec un retard de 10 jours. Maigreur et grande nervosité à l'idée d'une grossesse possible. Je lui prescris trois médicaments : du Duogynon Oral qu'elle absorbe immédiatement, soit un comprimé le 38^e et un comprimé le 39^e jour suivant les D.R., du Biocalcose qu'elle prend à raison de un sachet matin et soir du 39^e au 54^e jour suivant les D.R. ; et enfin du Procalmadiol à raison de 200 mg avant les trois repas également du 39^e au 54^e jour suivant les D.R.

Vue à son domicile le 28 mars pour une vulvo-vaginite très prurigineuse et quelques douleurs pelviennes avec pertes blanches et fébricule. A l'exception de Supposedol, que la malade utilisera peu, je ne prescris qu'un traitement local : injections vaginales de Dermacide, ovules de Terramycine, pommade Dectancyl (41^e jour après les D.R.).

Revue à ma consultation le 30 mars, n'a pas eu ses règles. Au toucher vaginal, le corps utérin a le volume d'une mandarine. Je délivre un certificat de grossesse avec accouchement prévu pour le 26 novembre 1963. Pas de prescription.

Revient à mon cabinet le 19 avril 1963 pour sensation de jambes lourdes et importantes varices des membres inférieurs. Je lui propose un traitement par injections sclérosantes qu'elle accepte. Je pratique ces injections durant 5 séances, les 22, 25 et 29 avril, 2 et 5 mai. J'injecte chaque fois en amont d'un garrot 1 à 4 ml de Thrombovar soit les 66, 69, 73, 76 et 80^e jours après les D.R.

Lors d'une de ces séances de sclérose, le 25 avril 1963, Mme M... me dit constater la présence dans ses selles et dans son linge, d'anneaux de *Tænia*. Je lui prescris aussitôt de la *Tæniase*, *tænifuge* composé d'oxyde d'étain et d'étain métallique, comme ceux qu'il est d'usage de choisir en cas de grossesse. Mme M... absorbe donc 2 pilules de ce produit avant chacun des trois repas du 26 avril au 10 mai inclus, soit du 70^e au 84^e jour suivant les règles. Au cours de ce traitement, l'émission d'anneaux s'arrête mais l'helminthe n'est pas évacué. Après une période de guérison apparente, des fragments de *Tænia* sont à nouveau constatés à partir de la mi-octobre 1963.

Au cours d'une autre séance du traitement des varices, le 2 mai 1963, Mme M... se plaint de nausées et de vomissements survenant uniquement lors du repas du soir. Elle n'a jamais vomi jusque-là. Je lui conseille de prendre 2 comprimés de Largactil à 25 mg 3/4 d'heure avant le dîner. Elle observe la prescription seulement le jour même (76^e jour après les D.R.) puis interrompt, la première prise ayant causé une somnolence et des lipothymies.

La grossesse se déroule ensuite sans incident pendant près de 5 mois, puis je suis appelé le 1^{er} octobre 1963 pour de violentes douleurs abdominales survenant de façon rythmée. A l'examen, synchronisme des douleurs et des contractions utérines, col fermé, non effacé. Je pratique une injection I.M. de Spasmalgine (228^e jour

après les D.R.), prescrit le repos absolu au lit et des suppositoires de Spasmaverine qui sont pris à raison de 3 par jour les 229^e, 230^e et 231^e jours suivant les D.R. Tout rentre dans l'ordre.

Le 26 novembre 1963, à 8 h. 30, j'accouche Mme M... dans des conditions rigoureusement normales, d'un garçon de 3,900 kgs, vivant et respirant aussitôt, chez qui l'on constate une ectromélie : absence de la main droite et de la moitié distale de l'avant-bras droit (fig. 3). Sur le moignon, on observe dans la concavité d'un sillon semi-circulaire et en son milieu, une petite excroissance cutanée qui est une main miniature placée en demi-pronation. Le pouce est nettement séparé des autres doigts. L'auriculaire est presque inexistant.

Une radiographie est pratiquée le 8 janvier (fig. 4) (le bébé a 43 jours). Elle montre un radius et un cubitus normaux à leur extrémité supérieure, mais dont la longueur est à peine supérieure au tiers de celle des os du côté sain.

L'extrémité inférieure du radius dépasse de 8 mm celle du cubitus. Elle est recourbée vers l'axe du membre et plutôt rectangulaire, alors que l'extrémité cubitale est rectiligne et plutôt effilée (1). On ne voit pas de point d'ossification plus distal.

L'examen du palais, des yeux, des tympanes, des hanches, des organes génitaux, ne décèle aucune autre malformation. Seul fait à signaler, les ongles (un peu trop courts ?) des deux gros orteils ont leur bord libre qui s'incarne dans les extrémités légèrement globuleuses des deuxième phalanges. Ce fait provoque même un petit panaris à gauche, dont il faut évacuer le pus le 28 décembre. Par ailleurs, cet enfant est vigoureux, nourri au sein, il se développe jusqu'à ce jour d'une façon tout à fait satisfaisante. Notons pour finir que Mme M... n'a absorbé aucun autre produit que ceux mentionnés ci-dessus et n'a subi aucune irradiation à part sa radioscopie légale du troisième mois.

Copie ordonnances : Docteur Jean REIGNER
28, rue des Gravières, Verneuil-sur-Seine (S.-et-O.)
à Madame M..

« Le 25 mars 1963 :

1° - Gravitest-Duogynon oral (1 boîte) : un comprimé à avaler aujourd'hui et un deuxième demain à la même heure.

(1) On a le sentiment qu'il s'agit d'épiphyse inférieures miniaturisées, de fragments prédécesseurs, plutôt que d'une absence véritable, et qu'une variété tératogène d'allométrie « mineurante » a joué pour l'aspect radiologique du bas des os antibrachiaux comme pour l'aspect extérieur de la main. Un peu comme dans le cas du tubercule génital de l'embryon de 90 jours qui « demeure » clitoris s'il y a absence de testostérone, ou « devient » pénis s'il y a endocrinie androgène. Remarquons enfin que l'atrophie frappe davantage l'axe interne de l'avant-bras : le cubitus plus que le radius, l'auriculaire vestigial plus que les autres doigts.



FIG. 3



FIG. 4

2° - Procalmadiol 0,20 (1 flacon) : un comprimé matin, midi et soir pendant 15 jours.

3° - Biocalcose C 500 (1 boîte) : un sachet matin et soir dans un verre d'eau. »

« Le 28 mars 1963 :

1° - Dectancyl pommade à 2,5 % (1 tube - à renouveler : en application sur les rougeurs et les zones d'irritation matin et soir.

2° - Terramycine comprimés secs pour usage gynécologique (1 boîte) : un ovule chaque soir pendant 10 jours après une injection avec :

3° - Dermacide liquide (1 flacon) : 2 cuillerées à soupe par litre d'eau bouillie tiède.

Ne pas sortir tant que la température dépassera 37°5. Vous reposer au lit ou au fauteuil. En cas de douleurs dans le bas-ventre, mettre un suppositoire de :

4° - Supposédal (1 boîte) : Ne pas dépasser 3 par jour. »

« Le 19 avril 1963 :

1° - Trombovar 1 % ampoules (une boîte) : à m'apporter.

2° - Bande élastique Néoplastic Néoplastex 8 cm x 3 m de faible épaisseur : à m'apporter. »

« Le 25 avril 1963 :

1° - Taeniase pilules (90 pilules) : 6 pilules par jour pendant 15 jours = 2 pilules avant chacun des 3 repas. »

« Le 2 mai 1963 :

1° - Largactil comprimés à 25 mgrs (1 boîte - à renouveler) : 2 comprimés trois-quarts d'heure avant le repas du soir. »

« Le 1^{er} octobre 1963 :

1° - Spasmavérine Suppositoires (3 boîtes - à renouveler) : un suppositoire matin, midi et soir pendant 3 jours, puis un seulement au moment des douleurs.

2° - Rester au repos *au lit* pendant une semaine. Pendant les 3 semaines qui viennent (jusqu'au 21 octobre), vous mettre au lit à la moindre douleur. Ne pas faire d'effort ni de travail prolongé. »

Ces deux observations nous montrent déjà l'intérêt des publications même isolées. Nous discuterons par ailleurs le « point de vue du généticien », du bien-fondé ou non de l'accusation portée contre le ténifuge.

Il convient de signaler cependant que le laboratoire a aussitôt proposé de joindre la mention : « Contre-indiqué pendant la grossesse », à la présentation de son produit.

Mais, deux observations sont-elles suffisantes pour interdire un produit qui a par ailleurs un protocole d'expérimentation valable ? Les médecins anglais se sont posé la question à propos de la « Préludine », inhibiteur d'appétit, fort à la mode actuellement auprès des femmes qui s'astreignent à des régimes pour ne pas grossir. En effet, deux observations d'enfants nés malformés semblaient accuser ce produit ; et bien que les médecins de Grande-Bretagne estimaient simplement qu'il était possible que le médicament fut responsable, la Préludine ainsi que 13 autres anorexiques allaient bientôt être interdits.

En ce qui nous concerne, ou plus exactement en ce qui concerne ces observations d'agénésie du membre supérieur, le Professeur agrégé Notter et le Professeur agrégé Robert, à la suite des échanges avec le Docteur Reignier, publiaient cette fois-ci les deux observations réunies à la « Société d'Obstétrique ». Pour être précis et honnête, disons même que ce travail de thèse était déjà établi en fonction de ces deux observations troublantes, lorsque le Professeur agrégé Notter recevait une nouvelle lettre, qui bien entendu venait modifier notre discussion et lever quelque peu les réserves que nous formulions.

Cette lettre était adressée par le Docteur Bardiaux, d'Aulnay-sous-Bois, nous la reproduisons ci-dessous :

Aulnay, le 15 avril 1964.

« Monsieur et très honoré Confrère,

J'ai lu avec beaucoup d'intérêt dans le dernier « Bulletin de Gynécologie et Obstétrique », votre publication concernant un enfant porteur de malformations des membres et dont la mère avait pris, au cours de sa grossesse, un tænofuge à base d'étain.

Or, j'ai une observation superposable à la vôtre, et qui a été publiée récemment. Je me permets de vous en adresser un tiré-à-part.

La prise du tænofuge n'est pas mentionnée dans cette observation car, à l'époque, cela nous avait paru sans rapport plausible. Votre observation remet en jeu l'intérêt de la question et, comme vous le pensez, je crois qu'il importe de grouper les faits avant de tirer une éventuelle conclusion ; c'est pourquoi je me permets de verser à votre documentation cette observation.

Le produit en question s'appelle " Tæniase ".

OBSERVATION

L'enfant M... Laurent naît le 13 octobre 1962, à terme, par césarienne pour présentation pelvienne avec hyperdéflexion de la tête dernière. Sur le cliché qui permet le diagnostic de présentation, l'attention, non attirée, ne fait pas remarquer les malformations. Il se présente comme un ectromèle multiple : ectromélie totale des deux membres supérieurs, ectromélie intermédiaire des deux membres inférieurs.

Le poids de naissance est de 2,680 kg (placenta 530 g), la taille de 43 cm, le sexe masculin, le groupe sanguin A Rh + comme celui de la mère. Hormis les malformations, l'état à la naissance est bon, le cri immédiat.

L'enfant présente une légère asymétrie faciale intéressant surtout le menton, l'oreille droite mesure 4,5 cm, la gauche 4 cm.

Le membre supérieur droit est totalement absent, un simple bourgeon marquant l'emplacement de l'épaule. Le membre supérieur gauche est également totalement absent, une dépression marquant l'emplacement de l'épaule.

Le tronc est d'aspect normal.

Les membres inférieurs sont anormaux. A droite, pli inguinal d'aspect normal mais brièveté de la cuisse droite, jambes et pieds d'aspects normaux. A gauche, double pli inguinal et absence de cuisse. Le pied gauche est malformé, au niveau de l'arrière-pied il n'existe pas de saillie calcanéenne, d'autre part, le pied ne présente que quatre orteils.

L'examen radiologique montrera : du côté droit absence de tête fémorale, du côté gauche, absence totale de fémur, absence du péroné, incurvation anormale du tibia, à convexité antérieure, pied postérieur incomplet.

En dehors de cette absence de membres supérieurs et de ces anomalies des membres inférieurs, l'enfant ne paraît pas présenter d'autres anomalies en particulier cardiaque, son élevage est facile, il reprend son poids de naissance à dix jours. Le caryotype est normal.

L'interrogatoire de la mère apprend qu'il s'agit d'une quatrième grossesse, les trois enfants précédents sont absolument normaux tant du point de vue physique qu'intellectuel ; ce sont une fille de 18 ans, un fils de 8 ans, une fille de 5 ans. La mère n'a présenté aucune maladie pendant la grossesse. Elle n'a subi en fait d'examen radiographique du bassin que celui qui a précédé l'accouchement. Ce ne sera qu'une enquête difficile qui révélera la prise d'un tranquillisant vers la sixième semaine de la grossesse (l'ordonnance est datée du 13 février 1962, alors que ses dernières règles sont du 19 décembre 1961).

Notre cas a paru suspect puisque le traitement a eu lieu avant la fin du deuxième mois, c'est-à-dire le terme complet de l'évolution des membres.

Le seul produit dont nous avons retrouvé la trace par l'interrogatoire minutieux des parents, du médecin, par des recherches sur le registre de toxiques du pharmacien, est donc un tranquillisant. Disons tout de suite qu'il nous est impossible de préciser si ce produit est responsable ou non de la malformation ; nous pouvons simplement énumérer les arguments qui sont pour ou contre cette responsabilité, aucun n'emporte la conviction ni dans un sens, ni dans un autre.

Le principal argument en faveur de l'innocuité de ce tranquillisant est sa diffusion mondiale depuis plusieurs années. Le médicament est fabriqué sur une très grande échelle ; il est sûr que de très nombreuses femmes enceintes ont consommé du produit à la période critique de la grossesse et que jamais on ne l'a incriminé à l'origine de malformations de nouveau-nés.

L'auteur poursuit la discussion sur la responsabilité ou l'innocuité de ce tranquillisant ; mais, comme il le dit dans sa lettre, *la prise du ténifuge n'a pas été mentionnée, car à l'époque cela lui avait paru sans rapport plausible avec les malformations constatées à la naissance.*

Cette dernière observation sera complétée, comme nous l'avons fait pour la seconde, avec copie de toutes les ordonnances. D'ailleurs, nous restons persuadés que si nos publications touchaient tous les milieux médicaux, et en particulier dans les pays où le téniasis est le plus fréquent, le nombre des observations à « verser » dans ce dossier risquerait fort malheureusement d'augmenter.

b) Discussion des faits ; les écueils

Pour ces trois observations, les mères des enfants malformés ont pu être extrêmement précises dans leurs réponses. Nous sommes assurés qu'aucun facteur étiologique actuellement reconnu comme cause éventuelle de dysplasie n'a existé dans ces cas, en particulier il ne s'agit pas d'une dysplasie familiale d'origine génétique (aucun élément n'est à retenir dans ce sens après enquête généalogique).

C'est pourquoi, en dehors :

- d'une mutation nouvelle, toujours possible, mais impossible à prouver (sauf peut-être dans la future descendance de ces enfants ectroméliques),
- d'une hypothétique « bride amniotique » dont le mécanisme est bien rarement invoqué de nos jours (faute de : démonstration patente),

il faut discuter le rôle tératogène possible de la médication antiparasitaire absorbée.

Mais, si nous avons pu éliminer facilement une cause génétique, il faut bien reconnaître que porter une accusation sur un médicament ou sur un autre, est chose bien difficile. En effet, l'enquête de la Thalidomide nous en a fourni un exemple, si l'interrogatoire des mères sur leurs familles et les antécédents reste précis, il devient beaucoup plus « vague » lorsqu'il s'agit d'énumérer les médicaments absorbés pendant les premiers mois de la grossesse. Cet état de fait est bien normal, puisque l'interrogatoire porte sur des éléments précis et qui se sont déroulés 7 ou 8 mois auparavant. Or, si l'on fait l'essai de demander à n'importe quelle personne « extra-médicale » les noms de médicaments qu'elle a pu prendre 8 mois auparavant, on obtient bien peu de réponse précise ! Les mères se souviennent toujours d'un traitement qui les a frappées, tel que Progestérone-Retard pour menace de fausse-couche, mais elles ont oublié qu'un soir ayant eu des céphalées ou une insomnie, elles ont utilisé tel médicament ? Or, nous l'avons vu, il faut que l'enquêteur soit en possession de cette liste complète, où figurent même les médicaments qui paraissent anodins. Ce n'est qu'avec ce genre de précisions que le travail de l'enquêteur sera valable. Dans nos trois observations, *chaque médecin avait porté des soupçons sur un médicament précis, mais n'avait pas cru bon de mentionner le nom d'un médicament paraissant hors de cause, et qui pourtant apparaît aujourd'hui comme le responsable !*

C'est pourquoi le travail de l'enquêteur est difficile, mais il doit être fait avec perspicacité et patience. *Il est indispensable* dans certains cas de procéder comme le Docteur Speirs, c'est-à-dire d'aider la mémoire des mères en leur montrant les flacons suspects. *Il est nécessaire* de toutes façons de consulter les

fichiers des médecins traitants, et de se référer éventuellement au fichier de la Sécurité Sociale.

Mais nous n'insisterons jamais assez sur l'importance de l'interrogatoire direct de la mère par l'enquêteur ; il faut d'autre part, que cet interrogatoire s'effectue dans un climat de « confiance » indispensable à sa réussite. Combien de femmes interrogées pendant leur grossesse ou lors de l'accouchement affirment n'avoir absolument rien à signaler en ce qui concerne les questions que nous posons quelquefois avec insistance ; pourtant, lorsqu'elles apprennent que leur enfant est porteur d'une malformation, elles éclatent en sanglot, en avouant quelque manœuvre abortive dont elles croient subir alors en retour le juste châtiment !...

Admettons maintenant que l'enquêteur soit en possession de tous les éléments, il faut alors *qu'il publie son ou ses observations dans leur intégralité, rien ne doit rester dans l'ombre*, même si à première vue certains éléments ne paraissent pas entrer en ligne de compte par rapport à d'autres plus évidents (tel que le Procalmadiol dans le cas du Docteur Reignier).

Jamais nous n'aurions pu rassembler ces trois observations superposables si aucun des trois auteurs n'avait mentionné la prise du Tœnifuge. Mais ce raisonnement doit être poussé plus loin encore, sur cette liste de médicaments pris par la mère pendant les trois premiers mois, doivent figurer même l'aspirine ou autres produits dits « de consommation courante » et dont l'innocuité (du moins en ce domaine) ne fait pas de doute ; en effet, ces produits, eux-mêmes inoffensifs, peuvent éventuellement potentialiser l'action des autres. En ce qui concerne l'étain, le Professeur Bertrand (Ecole Vétérinaire) travaille actuellement à étudier sur l'animal sa potentialisation tératogène éventuelle par la vitamine B6.

Enfin, il nous faut parler du problème du calendrier, lié au problème du mécanisme responsable des malformations.

J. Thomas d'Erlangen, sur 1.466 naissances, avait 5 cas de phocomélie et un d'amélie. Les cinq mères de ces six enfants, car il y avait deux jumeaux uniovulaires, avaient utilisé des comprimés de Contergan dans la période allant du 30^e au 50^e jours après le rapport fécondant. Cet auteur fait cependant remarquer qu'au moins cinq femmes ayant aussi pris du Contergan à la même période de grossesse, à la phase critique, avaient

accouché d'enfants normaux. Il pense donc qu'à côté de la cause exogène concernant le Contergan, il doit exister des facteurs endogènes expliquant l'action capricieuse tératogène du médicament.

Knorr pense que l'hérédité, jointe à l'action du milieu extérieur, crée une sorte de « disposition génétique » qui décide manifestement, en tant que position de départ, de la force d'action des médicaments nocifs exogènes.

A la lecture des différents travaux parus à ce sujet, on est frappé par le fait qu'il suffit d'une dose minime de médicament pour créer la malformation. La condition essentielle est la prise du médicament relativement précoce, après le début de la conception, par exemple Chassagne et Lechat rapportent le cas d'une jeune femme ayant pris un comprimé de Contergan par jour pendant quatre jours, huit jours après la date présumée de la gestation, accouchant à terme d'un garçon atteint de phocomélie des quatre membres et d'un *noëvus* vasculaire du nez et de la lèvre supérieure.

Lenz et Knupp rapportent qu'un *seul* comprimé de Contergan, administré 10 jours après la date où les règles auraient dû apparaître, ou deux comprimés pris aux 47^e et 48^e jours après la fécondation, sont responsables d'anomalies fœtales majeures, viscérales et des membres.

Chassagne et Lechat font remarquer justement que le franchissement de la barrière placentaire représente le facteur essentiel. Les produits à grosse molécule ne traversant pas le placenta, ne risquent pas d'avoir d'effet tératogène.

Lenz et Knupp, sur la base de leurs observations personnelles, situent la période dangereuse entre le 10^e et le 50^e jour après le premier jour du dernier jour des règles. Dans deux cas où ils ont pu situer exactement le jour de la conception, ils placent cette période critique entre le 21^e et le 33^e jour après la fécondation.

A la lecture des différents rapports, il semble que ce soit au début du 2^e mois que le risque de malformations est le plus grand.

Enfin, certains auteurs (Legros) ont attiré l'attention sur le rôle tératogène éventuel d'un sperme lui-même microscopiquement anormal. L'existence d'une « Tératospermie » possible demanderait que l'examen cytologique du sperme soit pratiqué

chez les pères d'enfants malformés. Soulignons également que dans une observation versée au dossier d'accusation de la Thalidomide, c'est le père de l'enfant phocomèle qui avait absorbé ce médicament...

Mais, dans le cas qui nous intéresse, c'est-à-dire celui du Tænofuge à base d'étain, nous nous apercevons que les dates de prise du médicament ne correspondent pas au calendrier défini par les embryologistes. En effet, pour admettre le rôle tératogène du tænofuge, il faudrait étendre la période dangereuse au 3^e mois, mais ce problème ne peut être dissocié de celui du mécanisme responsable de la malformation.

Ce tænofuge dont il existe plusieurs versions assez proches, présentées par différents laboratoires, contient de l'oxyde d'étain et de l'étain métallique chimiquement purs. Or, théoriquement, ces corps ne sont pas absorbés et, agissant sur le parasite dans la lumière intestinale, sont ensuite rejetés dans les fèces. Ils s'opposent en ceci aux dérivés organiques de l'étain : dérivés iodés ou éthylés ou iodo-éthylés, parfaitement absorbés, eux, et qui furent à l'origine de l'affaire du Stalinon.

Le produit est spécialisé depuis 1934. Des centaines de milliers d'échantillons en auraient été vendus et de nouveaux tests analytiques ont été réalisés en 1952, lors d'une demande de renouvellement de visas. Il est donc peu probable que la formule de la spécialité ait été altérée et que cette altération ait rendu l'étain absorbable par la muqueuse intestinale.

C'est pourquoi, à propos de la première observation, le problème de l'association avec la Pyridoxine fut soulevé. Le Docteur Reignier placé devant ce même problème, en apportant la seconde observation, faisait remarquer : « Les seuls points communs entre ces deux observations, sont le Tænia et le Tænicide », or, le tænia semble hors de cause car les accoucheurs ont connu des gestantes porteuses de tænia à cet âge de la grossesse et qui mirent au monde des enfants normaux.

En fait, nos trois observations devraient raisonnablement être repoussées, puisqu'elles tombent toutes trois (avec des nuances) en dehors de la période dangereuse du calendrier. Mais, personnellement, nous les trouvons trop troublantes et nous craignons que cette explication qui nous manque pour répondre à l'embryologiste, nous la possédions dans un proche avenir.

En effet, il semble bien que le mécanisme de malformation soit ici différent de celui connu à propos de la Thalidomide. Il pourrait s'agir vraisemblablement d'une involution des ébauches osseuses existant déjà (présence d'une main embryonnaire relativement bien formée, sur les radiographies de la deuxième observation), et non d'une absence ou d'un arrêt de développement. Cette hypothèse est à vérifier, mais elle aurait l'avantage également d'expliquer l'effet tardif du médicament par rapport au calendrier de l'embryologiste, et peut-être apporterait-elle une solution étiologique à certaines « brides amniotiques » mystérieuses.

c) En conclusion

Ces trois observations doivent nous inciter à beaucoup de prudence pour l'avenir, l'interdiction aux femmes enceintes de certains produits tel que le Tædifuge à base d'étain, doit être un premier pas.

Par ailleurs, nous insistons encore sur le grand intérêt des publications de cas isolés mais *complets*, c'est en tous cas la leçon que nous avons pu tirer avec le plus de certitude en constituant ce dossier.

CHAPITRE III

MODALITES DE L'ENQUETE DANS UN SERVICE D'OBSTETRIQUE A LA NAISSANCE D'UN MALFORME

A. — ENQUETE INDIVIDUELLE

Afin que les observations soient facilement superposables et que les éléments communs à quelques observations apparaissent spontanément, il convient d'utiliser le même imprimé pour leur rédaction.

Nous reproduisons ci-dessous le modèle d'un imprimé établi par le Professeur agrégé Robert et utilisé déjà dans plusieurs services. Nous trouvons dans ces imprimés, une enquête génétique complète : frères et sœurs du *propositus* (en l'occurrence le malformé) ; parents, grands-parents et fratrie du côté paternel et du côté maternel. Mais nous trouvons également un questionnaire détaillé portant sur l'accouchement lui-même et la grossesse, avec en particulier la liste des agents tératogènes connus.

Nous avons pensé qu'il était intéressant de trouver le « pourquoi » de cette liste d'agents tératogènes et pour plus de détails nous nous sommes reportés au tome 2 des « Maladies génétiques » écrit par le Professeur agrégé J.M. Robert (n° 219).

a) Radiations ionisantes

Le danger de la *radiothérapie* ou des examens radiographiques et surtout radioscopiques chez la femme enceinte ne doit pas être sous-estimé, étant bien entendu que le risque encouru est cependant insuffisant pour faire rejeter des explorations parfaitement justifiées (P. Magnin).

UNIVERSITÉ DE LYON
CENTRE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE
HOPITAL EDOUARD-HERRIOT

Fiche A 1

Existe-t-il dans cette famille		
des mariages consanguins	OUI	NON
des jumeaux ?	OUI	NON

ENQUÊTE GÉNÉALOGIQUE
(Malformations - Affections Héréditaires)

LE PROPOSITUS

NOM	PRÉNOMS	SEXE	NATION
DATE DE NAISSANCE	LIEU	DEP ¹	
ADRESSE COMPLÈTE			
SERVICE HOSPITALIER		N° DE L'OBSERVATION	
MÉDECIN TRAITANT		ADRESSE	
DATE DE LA PREMIÈRE HOSPITALISATION OU CONSULTATION			
APPARENTÉ A UN MALADE DU FICHIER	NON - OUI	N° FICHIER	
CAISSE DE S.S.	ECOLE OU LIEU DE TRAVAIL		

DIAGNOSTIC

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION

LA FRATRIE

Indiquer les avortements, les prématurés, les morts-nés
Indiquer les sujets nés dans une maternité. Laquelle ?
Indiquer les hospitalisations éventuelles, Souligner le proposiit.

1	Rang	Sexe	Prénom	Lieu Naissance	Mois et Année de Naiss.	Mois et Année de Décès	Adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations Eventuelles

LA GROSSESSE (Foetopathies et embryopathies)

Rubéole	à quel mois ?	Rayons X - Radium
Autres maladies	»	Carences alimentaires
Intoxications	»	Mauvaises conditions matérielles
Néphropathies	»	Menaces d'avortement
Traitements	»	Manœuvres abortives
Traumatismes	»	Autres accidents
Interventions Chirurgicale	»	Nom et Adresse de l'accoucheur

L'ACCOUCHEMENT

Lieu						
A terme	Prématuré		Post-mature	Siège	Face	Sommet
Spontané	Provoqué					
Forceps	Césarienne					
Ictère précoce	Tardif					
Manœuvre de réanimation			Oxygène ?			
Cuveuse						
Poids à la naissance						

NB - Indiquer éventuellement en annexe les demi-frères et demi-sœurs

LE PÈRE

Est-il marié avec la mère ?

Consanguinité ?

NOM

PRÉNOMS

DATE DE NAISSANCE

LIEU DE NAISSANCE

DEPT

NATION.

PROFESSION

SON AGE A LA NAISSANCE DU PROPOSITUS

TARE IDENTIQUE A CELLE DU PROPOSITUS

AUTRES AFFECTIONS

MÉDECIN TRAITANT HABITUEL:

ADRESSE

FRÈRES ET SŒURS DU PÈRE (pour les femmes, donner le nom de mariage)

2	Rang	Sexe	Prénom	Année de Naiss.	Année de Décès	Nom de famille et Adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations éventuelles

GRAND-PÈRE PATERNEL ET SA FRATRIE (dans l'ordre de naissance ; souligner le grand-père)

	Rang	Sexe	Prénom	Année de Naiss.	Année de décès	Nom de famille et adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations éventuelles
3							

GRAND-MÈRE PATERNELLE ET SA FRATRIE (idem ; donner le nom de jeune fille)

4	Rang	Sexe	Prénom	Année de Naiss.	Année de Décès	Nom de famille et adresse	- Maladies ou Malformations Hospitalisations éventuelles

NB - En cas de fratrie très nombreuse, rajouter une annexe si nécessaire.

LA MÈRE

NOMPRÉNOMS

DATE DE NAISSANCELIEU DE NAISSANCEDEPNATION.

PROFESSIONSON AGE A LA NAISSANCE DU PROPOSITUS

TARE IDENTIQUE A CELLE DU PROPOSITUS

AUTRES AFFECTIONS

MÉDECIN TRAITANT HABITUELADRESSE

FRÈRES ET SŒURS DE LA MÈRE

Rang	Sexe	Prénom	Année de Naiss.	Année de Décès	Nom de famille et Adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations éventuelles

GRAND-PÈRE MATERNEL ET SA FRATRIE (dans l'ordre de naissance ; souligner le grand-père)

Rang	Sexe	Prénom	Année de Naiss.	Année de décès	Nom de famille et adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations éventuelles

GRAND-MÈRE MATEKNELLE ET SA FRATRIE (idem ; donner le nom de jeune fille)

Rang	Sexe	Prénom	Année de Naiss.	Année de Décès	Nom de famille et adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations éventuelles

NB - En cas de fratrie très nombreuse, rajouter une annexe si nécessaire.

L'encéphale et l'œil de l'embryon humain sont particulièrement sensibles à l'action des rayons X. Des accidents ont été signalés chez les enfants de femme ayant subi des irradiations thérapeutiques au cours des premières semaines de la grossesse : microcéphalie, anophtalmie. Le système nerveux pourrait présenter des altérations même avec des traitements tardifs correspondant au troisième trimestre de la grossesse. Des accidents analogues sont survenus après application de la bombe au cobalt, ou après l'introduction dans l'organisme maternel de corps radio-actifs (aplasie de la thyroïde du nouveau-né).

Les bombardements atomiques confirment cette nocivité des radiations sur l'embryon humain : chez les survivantes des deux bombardements du Japon, 28 % des femmes enceintes exposées avortèrent, 25 % donnèrent naissance à des enfants qui moururent au cours de leur première année. Parmi ceux qui survécurent au-delà, un quart présentait des anomalies constitutionnelles graves portant surtout sur le système nerveux (en particulier chez 11 femmes atteintes par l'explosion entre la 4^e et la 17^e semaine de leur grossesse, on comptait 4 enfants microcéphales).

b) Anoxie

Une anémie, une insuffisance de l'hématose chez la mère ou des troubles circulatoires placentaires peuvent-ils être des facteurs de tératogénèse ? Il en existe peu d'observations cliniques indiscutables : on a avancé que les cardiopathies congénitales seraient 4 à 5 fois plus fréquentes dans les populations des Hauts-Plateaux du Pérou (alt. 2 000 m). Mais il existe peut-être d'autres facteurs associés à l'anoxie chronique.

L'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone a été accusée, dans certaines observations, d'avoir provoqué des anomalies embryologiques. Mais l'anoxie n'est probablement pas seule en cause, le CO étant probablement cytotoxique par lui-même.

c) Agents infectieux

LA RUBÉOLE (Gregg, 1941).

Elle peut provoquer une embryopathie dysplasique, surtout lorsque la mère est exposée au contagion lors des sept premières

semaines de la gestation. Le risque est surtout net lorsqu'il y a non seulement « contage » possible, mais lorsque la prégnante présente elle-même des manifestations, même frustes, d'une rubéole authentique. Lamy estime le risque embryonnaire à 50 % en ce cas. Les anomalies les plus caractéristiques ou associées sont :

— *les lésions oculaires* : cataracte, microphthalmie, amas rétiens pigmentaires, atrophie irienne, glaucome, strabisme, etc. ;

— *les lésions auriculaires* : surdité de type oreille interne, avec atteinte de la strie vasculaire, rarement totale ;

— *les lésions cardiaques* : persistance du canal artériel, communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, sténose pulmonaire ;

— autres lésions plus rares : arriération mentale, épilepsie, anomalies dentaires, absence d'un rein, hypospadias, dysraphie.

LA GRIPPE ÉPIDÉMIQUE.

Au cours de la récente pandémie, certaines statistiques tendraient à prouver que l'incidence des malformations est multipliée par 2,4 chez les enfants nés de femmes ayant contracté la maladie au début de leur grossesse.

LES OREILLONS.

On a imputé aux oreillons des accidents semblables sans preuves absolument caractéristiques.

Quoi qu'il en soit, il est préférable d'isoler la femme au début de sa grossesse lorsque des cas de maladies infectieuses à virus sont connus dans son entourage. En cas de contage, une injection de gamma-globuline est opportune.

LA TOXOPLASMOSE.

Elle peut créer des embryopathies ou des fœtopathies d'origine parasitaire : mais en ce qui concerne la signification même des lésions provoquées par le protozoaire (microcéphalies avec calcifications intra-cérébrales, microphthalmies, chorio-rétinites), il est impossible de trancher entre accidents morphogénétiques vrais, ou lésions pathologiques de type purement infectieux.

LA SYPHILIS.

Elle ne mérite guère un long développement. Les conceptions anciennes (Fournier, Marfan) rattachaient à la syphilis héréditaire la plupart des malformations congénitales.

— Or, la syphilis « germinale » est une vue de l'esprit : *l'hérédo-syphilis*, au sens où l'entendent ces auteurs, *n'existe pas*.

— *La syphilis congénitale*, malgré la pratique systématique du B.W. au début de la grossesse (qui entraîne, en cas de positivité une thérapeutique antibiotique très rapidement efficace) pourrait exceptionnellement se rencontrer encore. Le tréponème ne pouvant franchir le placenta avant le 5^e mois, il pourrait exister une fœtopathie, mais en *aucun cas le tréponème ne saurait être tenu responsable d'une embryopathie*, donc d'une dysplasie. Lors du Congrès des Pédiatres de langue française (Alger, 1951) sur les malformations congénitales, le rôle de la syphilis n'a même pas été évoqué.

— Quant au « terrain syphilitique », terme sous lequel Hutinel désignait une série de faits hétérogènes (convulsions, myopie, retard mental, troubles de croissance), en accusant la syphilis d'un ascendant plus ou moins proche, il doit être carrément rayé de la nosographie.

d) Les médications tératogènes

CHIMIOTHÉRAPIE.

— *Sulfamides hypoglycémiants* : leur action tératogène a été bien établie chez le rat par Tuchmann-Duplessis et Mme L. Mercier-Parot. Une observation clinique de Larsson (1960) montre que chez une femme enceinte traitée par la Tolbutamide au moment de la conception, la responsabilité du médicament a pu être discutée dans les malformations notées à la naissance : anomalies neurologiques, auditives, cardiaques et osseuses. Cette action tératogène possible des sulfamides anti-diabétiques ne paraît pas liée à l'hypoglycémie qu'ils provoquent.

— *Anti-tumoraux* : qu'ils soient des cytostatiques pré-mitotiques (anti-métabolites tels que les anti-foliques) ou per-mitotiques (poisons « fusoriaux » tels que la colchicine), leur rôle éventuellement tératogène ne doit pas surprendre puisqu'ils visent à rendre les mitoses anormales ou difficiles. En clinique humaine, retenons les dangers possibles :

- Du Bisulban (Diamond).

- De la 6-mercapto-purine (Sokal).

- De l'aminoptérine : Meltzer (1956) a rapporté le cas d'une tentative d'avortement faite au cours du deuxième mois (20 mg au total) qui fut suivie de la naissance d'un enfant avec un pied-bot, une crânio-synostose, avec lacunes crâniennes. Warkany (1959) a publié un cas semblable avec naissance d'un polymalformé (retard de développement, dysostose crânienne, fente palatine et anomalies de position des oreilles). Expérimentalement, les régimes carencés en acide folique donnent des résultats comparables, ce qui semble prouver que l'aminoptérine n'agit pas comme un facteur directement tératogène, mais par l'intermédiaire d'une carence.

- De l'actinomycine D : c'est un antibiotique doué de propriétés anti-mitotiques. Cet agent provoque des malformations embryonnaires si graves chez le rat, et à des doses si faibles (Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot), que son emploi chez la femme enceinte doit être rejeté.

— *Vitamines* : à de fortes doses, chez la femme enceinte, la vitaminothérapie ne paraît contre-indiquée qu'en ce qui concerne la *Vitamine A*, tératogène dans de nombreuses espèces animales.

Signalons, à propos d'un cas rapporté par Schneegans, l'action tératogène possible des thérapeutiques par le *venin d'abeille*.

HORMONOTHÉRAPIE.

— *Corticoïdes* : les observations chez la femme sont peu concluantes. Wells (1953), après 50 mg donnés quotidiennement, aurait vu, chez des femmes traitées de la 7^e à la 12^e semaine, naître des enfants avec coarctation de l'aorte, pied-bot, ectopie

testiculaire. Harris et Ross (1956) ont vu un cas de fissure palatine après 100 mg de cortisone donnée per os au stade où se forme le palais.

— *Œstrogènes* : le dossier d'accusation, ici encore, ne repose que sur des faits isolés. Uhlig (1959) signale 3 cas de malformations après de fortes doses d'œstrogènes au cours des deux premiers mois de la grossesse.

— Les *androgènes* et les *progestatifs* de synthèse (19-nor-17-alpha-éthynyl-testostérone ; noréthynodrel ; 17-alpha-éthynyl-testostérone), par contre, sont accusés par de nombreux auteurs de provoquer un *pseudo-hermaphrodisme féminin*, c'est-à-dire la naissance de fillettes masculinisées avec fusion du pli labio-scrotal et hypertrophie du clitoris.

e) Etat pathologique de la mère

ETAT GÉNÉRAL.

L'âge de la mère et l'augmentation des aberrations chromosomiques au niveau des gamètes chez les femmes au-delà de 40 ans est un fait sur lequel nous ne reviendrons pas. Les statisticiens se sont penchés sur des problèmes plus ardu, tels que le rôle éventuel du rang de naissance et de l'intervalle entre les naissances ; du rythme saisonnier possible des malformations congénitales, de leur répartition géographique non uniforme. Ces questions sont très éloignées de notre propos, celui du diagnostic différentiel des dysplasies génotypiques.

Nous n'insisterons que sur deux points : les *carences* et le *diabète*, le rôle des intoxications chroniques (morphine-alcool) n'ayant jamais pu être expérimentalement démontré (Christiaens ; Maroteaux).

— *Carence en vitamines* : un bon équilibre vitaminique semble indispensable au déroulement normal d'une grossesse. D'ailleurs, on pense que le mécanisme propre à certaines médications tératogènes est d'agir simplement comme des *anti-vitamines*.

Chez l'animal, la carence en vitamine B₂, E, en acide folique, en acide panthoténique est certainement tératogène.

Chez la femme, c'est la carence en vitamine A qui est surtout

retenue à la suite des observations de Sarma (microcéphalie avec microphthalmie).

— *Carence en iode* : même si l'on ne tient pas compte des maladies thyroïdiennes, mais seulement des autres anomalies, il se trouve que le pourcentage des malformés, dans les pays où sévit encore le crétinisme endémique, est plus élevé que le taux moyen, ceci après élimination du facteur consanguinité : on pense que la carence iodée favorise l'apparition de malformations telles que : hydrocéphalie, strabisme, anomalies oculaires, uro-génitales, pieds-bots.

— *Diabète* : chez les femmes diabétiques comme chez les pré-diabétiques, on note une forte mortalité fœtale, ou une nette prématurité. Nous n'aborderons pas le problème des gros enfants « colosses aux pieds d'argile ». Il s'agit là de fœtopathies et non d'embryopathies.

Le taux moyen des enfants malformés nés de mères diabétiques varie, selon les statistiques, de 8 à 25 % (Cardell). Les anomalies portent sur le cœur, le système nerveux, les yeux. On ne sait quel facteur intermédiaire est en cause : ce n'est pas l'hyperglycémie cependant. Hoet pense que la thérapeutique anti-diabétique peut améliorer ce pronostic embryonnaire et a rapporté à ce sujet des observations très suggestives.

ETAT LOCAL.

Les malformations de cause locale sont très mal connues dans l'espèce humaine ; cependant, dans les *grossesses tubaires*, 95 % des embryons seraient malformés. Dans les très rares grossesses de ce type venues à terme, il y a généralement malformation de l'enfant.

L'état de la muqueuse utérine est probablement un facteur à retenir : longues périodes de stérilité, avortements, prématurités se rencontrent souvent chez les mères de malformés.

Quant aux « brides amniotiques », les avis divergent tellement sur leur rôle éventuel dans les aplasies, des membres ou des segments de membre, qu'on ose à peine en parler...

B. — STATISTIQUES ÉTABLIES A LA MATERNITE DU PROFESSEUR MAGNIN A L'HOTEL-DIEU

Pour effectuer ce travail, nous avons repris les observations classiques, constituées pour chaque femme accouchant dans le service. Nous avons fait porter cette statistique sur un an (du 1^{er} mars 1963 au 1^{er} mars 1964), ce qui représente 2.221 observations.

Nous avons trouvé 43 observations rapportant la naissance d'enfants malformés. Ce qui représente un pourcentage (malformés/enfants normaux) légèrement inférieur à 2 % (1,94 % pour être exact). Si l'on consulte des statistiques établies dans d'autres maternités, nous nous apercevons que ce pourcentage de 2 % représente effectivement la moyenne rencontrée le plus fréquemment.

Ces 43 malformations se décomposent comme suit :

Ectromélie	1
Mongols	3
Spina bifida	2
Malformation cardiaque	1
Malformations multiples	8
Becs de lièvre	)
Déhiscences palatines	) 5
Hypospades	4
Pieds-bots	13
Pieds-talus	6

Pour compléter ce dossier, nous avons repris parallèlement les imprimés d'enquête génétique établi à la naissance de chaque malformé.

Voici le résumé de ces observations :

OBSERVATION N° 47.

Mme Jay..., 28 ans, 6^e grossesse, 6^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement spontané d'un prématuré (filles) pesant 2.300 g, criant aussitôt, mais porteur d'une *imperforation du méat urinaire* (guérie par sondage).

OBSERVATION N° 99 bis.

Mme Rob..., 31 ans, 11^e grossesse, 8^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : père (séjour en sana), mère décédée (épileptique) ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme d'une garçon de 3.340 g, criant aussitôt, porteur d'un *pied bot* (à droite).

OBSERVATION N° 104.

Mme Tre..., 24 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh —.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Médicaments pris pendant la grossesse :

Fluon ;

Progestérone retard à 2 mois 1/2 ;

Palérol.

Accouchement spontané d'une fille pesant 2.780 g, criant aussitôt (test de Coombs négatif), porteuse d'un *bec de lièvre* avec large fissure palatine.

OBSERVATION N° 106.

Mme Bob..., 31 ans, 5^e grossesse, 4^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : tuberculose pulmonaire à 13 ans.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille de 3.400 g, criant aussitôt, porteuse d'un *pied talus valgus* (à droite).

OBSERVATION N° 141.

Mme Bov..., 21 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Prise de Rufol en fin de grossesse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 3.800 g, criant aussitôt, porteur d'un *pied bot varus* (côté gauche).

OBSERVATION N° 257.

Mme Maa..., 36 ans, 7^e grossesse, 7^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 3.340 g, criant aussitôt. *Hypospade*.

OBSERVATION N° 278.

Nous n'avons pas cette observation détaillée, mais nous savons que l'enfant était porteur d'un *ped bot*.

OBSERVATION N° 430.

Mme Ide..., 24 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : *grand-père paternel pied bot* ; antécéd. pers. : cystite.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon pesant 3.340 g, criant aussitôt, porteur de 2 *pieds bots bil*.

OBSERVATION N° 451.

Mlle Bou..., 26 ans, 3^e grossesse, 3^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille pesant 4.500 g, criant aussitôt, porteuse de *pieds bots varus bil*.

OBSERVATION N° 531.

Mlle Gui..., 19 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 2.750 g, criant aussitôt, porteur d'un *pied talus* (côté gauche).

OBSERVATION N° 556.

Nous n'avons pas le détail de cette observation, mais nous savons qu'il s'agissait d'une *hypospade*.

OBSERVATION N° 630.

Mme X..., 30 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : goitre, kyste ovaire, kyste du sein, spasmophilie ?

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse avouée.

Accouchement spontané d'un prématuré de 2.200 g, ayant vécu 30 minutes, porteur de malformations multiples : absence du globe oculaire et du conduit auditif externe (côté gauche), fente médiane du frontal au maxillaire inférieur.

OBSERVATION N° 678.

Mlle X..., 24 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh —.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse. Mais éruption (pas de précision à ce sujet) en début de grossesse.

Accouchement spontané d'un prématuré (fille) pesant 2.000 g, criant après quelques minutes, test de Coombs négatif, et présentant : *main bote droite, arthrogripose des 2 coudes, genu recurvatum bil., pied varus équín droit, pied talus valgus gauche.*

OBSERVATION N° 700.

Mme Dia..., 29 ans, 4^e grossesse, 4^e pare, Rh —.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Prise médicamenteuse :

Salgydal, pas d'iso-immunisation ;

Fluxine.

Accouchement spontané d'un prématuré (fille) de 1.300 g, ayant vécu 30 minutes, présentant : *dextro-cardie* avec poumon droit rétro-cardiaque.

OBSERVATION N° 741.

Mlle Sal..., 18 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : père décédé d'un kc. estomac ; antécéd. pers. : diphtérie à 10 ans.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement spontané à terme (siège) d'un garçon de 2.940 g, réanimé 6 minutes, présentant : *bec de lièvre, fissure palatine, polypes prétragiens à droite. A vécu un mois.*

OBSERVATION N° 786.

Mlle Foa..., 19 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille de 2.950 g, criant aussitôt. *Pied bot* (côté droit).

OBSERVATION N° 847.

Mme Vir..., 37 ans, 12^e grossesse, 10^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : mari tuberculeux ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme d'une fille de 3.100 g, criant aussitôt. *Pieds bots*.

OBSERVATION N° 907.

Mme Lav..., 23 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : père tuberculeux ; antécéd. pers. : *albumine* +.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement à terme (forceps), d'un garçon de 3.460 g, criant aussitôt. *Pied bot* (côté gauche).

OBSERVATION N° 908.

Mme Pil..., 29 ans, 3^e grossesse, 3^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : H.T.A., obésité.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 2.940 g, criant aussitôt. *Bec de lièvre*.

OBSERVATION N° 1101.

Mlle X..., 22 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : *père cardiaque* (pas d'autres renseignements), *grand-père cardiopathie*, 1 frère de la mère : *situs inversus* ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille de 3.560 g, criant aussitôt. *Cardiopathie* (C.I.V. ?).

OBSERVATION N° 1080.

Mlle X..., 25 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement au forceps à terme d'une fille de 3.020 g, criant aussitôt. *Pied bot varus droit*.

OBSERVATION N° 1170.

Mme Bon..., 31 ans, 9^e grossesse, 8^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : Père décédé tuberculose ; antécéd. pers. : abcès froid à 2 ans, M.I.G.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille de 3.400 g, criant aussitôt. *Bec de lièvre avec fissure palatine + ictère (iso-immunisation A.O.)*.

OBSERVATION N° 1218.

Mlle Bra..., 20 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 2.900 g, criant aussitôt. *Pieds bots*.

OBSERVATION N° 1247.

Mme Rom..., 25 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : *albumine + infection urinaire*.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement spontané d'un prématuré (garçon), de 2.000 g, criant aussitôt. *Hypospade + méningite au 10^e jour*.

OBSERVATION N° 1286.

Mme Mor..., 25 ans, 3^e grossesse, 3^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 3.160 g, criant aussitôt. *Pied talus côté gauche*.

OBSERVATION N° 1298.

Mme Han..., 40 ans, 8^e grossesse, 8^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement spontané par le siège, d'une fille de 3.460 g, criant aussitôt. *Aspect mongolien typique* (visage, grosse langue, hypotonie musculaire).

OBSERVATION N° 1367.

Mme X..., 27 ans, 3^e grossesse, 2^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : mère diabétique, sœur de la mère : chorée ; antécéd. pers. : 2 premiers enfants décédés après naissance, H.T.A.

Pas de prise médicamenteuse.

Césarienne prophylactique : enfant de 3.300 g, criant aussitôt. *Aspect de mongolien typique*.

OBSERVATION N° 1399.

Mme Lav..., 27 ans, 4^e grossesse, 3^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : *obésité*.

Pas d'autres malformations. Traitement *Diurilix* et K.

Accouchement par le siège, d'un garçon de 4.240 g, réanimé très longtemps. *Hydrocéphale. Sténose de l'isthme. Décédé un mois après.*

OBSERVATION N° 1401.

Mme Bon..., 22 ans, 3^e grossesse, 3^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Traitement *Progestérone-retard* au 5^e mois.

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille de 2.750 g, criant aussitôt. *Spina bifida dorso-lombaire* avec paraplégie. *Début hydrocéphalie.*

OBSERVATION N° 1413.

Mme Spa..., 30 ans, 2^e grossesse, 2^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement par le siège, d'un garçon de 3.920 g, réanimé 2 minutes. *Mains et pieds bots.*

OBSERVATION N° 1544.

Mme Gar..., 32 ans, 5^e grossesse, 5^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement norinal spontané à terme, d'un garçon de 3.860 g, criant aussitôt. *Aspect de mongolien typique. Syndactilie.*

OBSERVATION N° 1581.

Mme Mar..., 23 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : H.T.A., *abb.* +.

Pas d'autres malformations. Traitements ?.

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille de 2.640 g, criant aussitôt. *Pieds talus.*

OBSERVATION N° 1613.

Mme Arq..., 30 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 2.960 g, criant aussitôt. *Pied talus droit.*

OBSERVATION N° 1634.

Mme Jov..., 20 ans, 2^e grossesse, 2^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : H.T.A.

Pas d'autres malformations. Traitements ?

Accouchement spontané d'un *prématuré* (garçon), de 1.460 g, criant aussitôt. *Hypospade.*

OBSERVATION N° 1640.

Mme X..., 35 ans, 3^e grossesse, 3^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. *Aucune visite médicale pendant la grossesse !*

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille de 3.590 g, criant aussitôt, présentant : *des anomalies de développement du 1^{er} arc et de la 1^{re} fente branchiale + bec de lièvre.*

OBSERVATION N° 1649.

Mme Que..., 19 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh —.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille de 3.670 g, *réanimée* 2 minutes (test de Coombs négatif). *Pieds bots varus*.

OBSERVATION N° 1707.

Mme Bov..., 17 ans, 2^e grossesse, 2^e are, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'une fille de 3.100 g, criant aussitôt. *Pied talus valgus gauche*.

OBSERVATION N° 1729.

Mme Pel..., 18 ans, 1^{re} grossesse, 1^{re} pare, Rh +.

Antécéd. fam. : mère et grand-père décédés : cirrhose, père décédé affection pulmonaire ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformation. Angine au 2^e mois. Traitements ?

Accouchement par le siège, d'un garçon de 2.640 g, criant aussitôt. *Spina bifida avec écoulement de L.C.R. Paraplégie*.

OBSERVATION N° 1751.

Mme Car..., 30 ans, 2^e grossesse, 2^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 3.080 g, criant aussitôt, présentant *une hypoplasie mandibulaire inférieure*.

OBSERVATION N° 1826.

Mme Dor..., 28 ans, 2^e grossesse, 2^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas de prise médicamenteuse.

1^{er} enfant : *pied bot*.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 3.420 g, criant aussitôt. *Bec de lièvre, pieds bots*.

OBSERVATION N° 1828.

Mme Rey..., 21 ans, 3^e grossesse, 2^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané, d'un garçon *prématuré*, de 2.400 g, criant aussitôt. *Pieds bots talus*.

OBSERVATION N° 1880.

Mme Gar..., 27 ans, 3^e grossesse, 3^e pare, Rh —.

Antécéd. fam. : 3 fois jumeaux (côté paternel) ; antécéd. pers. : *convulsion, surdi-mutité de naissance* ; mari : *surdi-mutité de naissance*.

Pendant la grossesse, traitements :

Diurilix - K et Diamox au 4^e mois ;

Frubiose.

Accouchement provoqué (iso-immunisation anti-Rh).

Nouveau-né : garçon de 3.450 g, criant aussitôt. *Absence d'avant-bras gauche*. Test de Coombs positif.

OBSERVATION N° 1998.

Mme Nam..., 31 ans, 4^e grossesse, 4^e pare, Rh +.

Antécéd. fam. : R.A.S. ; antécéd. pers. : R.A.S.

Pas d'autres malformations. Pas de prise médicamenteuse.

Accouchement normal spontané à terme, d'un garçon de 4.020 g, criant aussitôt. *Pied bot varus gauche*.

Il faut préciser tout d'abord qu'en ce qui concerne l'observation n° 1880 (absence d'avant-bras gauche) l'interrogatoire de la famille a pu être extrêmement précis, mais en ce qui concerne une prise éventuelle de médicament, nous n'avons pu obtenir d'autres renseignements que ceux que nous communiquons ici.

Nous n'entrerons pas, volontairement, dans la discussion en détail de ces observations. Nous remarquons simplement que les antécédents familiaux (facteurs génétiques) sont rares (3 observations sur 43), alors comment expliquer les 40 autres malformations ? Or, ce pourcentage de 43 malformations sur 2.221 naissances est considéré actuellement comme normal (environ 2 %), on est en droit de se demander pourquoi ?

Remarquons enfin que peu de femmes ont pu fournir les renseignements demandés en ce qui concerne la prise éventuelle de médicaments (nous verrons comment y remédier dans l'avenir).

C. — CONCLUSIONS

Puisqu'en définitive, une observation fortuite fait souvent découvrir la cause des *accidents*, ne pourrait-on rechercher cette dernière par un travail systématique qui permettrait de le limiter, car l'expérience montre que l'observation fortuite est parfois longue à se manifester (cas de la Thalidomide).

Les circonstances qui ont permis la découverte des accidents collectifs par le Stalinon, la Thalidomide, nous indiquent clairement dans quelles conditions il faut se placer pour déceler la nocivité d'un médicament. Il faut que le lieu où les événements se produisent (en l'occurrence les maternités) soit en éveil permanent car, en matière scientifique, on trouve surtout ce que l'on cherche.

Il serait souhaitable, à notre avis, que toute maternité adopte une méthode d'enquête similaire ou comparable à celle que nous avons présentée, afin que les résultats puissent être collectés rapidement. En un mot, il conviendrait d'unifier la méthode dans toute maternité.

En ce qui concerne les consultations de grossesse, ou autres visites, il serait souhaitable que soit rendu *obligatoire* le port d'un carnet de santé (qui existe déjà, mais n'est pas utilisé, en raison de son caractère facultatif). Sur ce carnet, le ou les médecins et voire même le patient (si la presse lui en fait comprendre l'intérêt) auraient à noter toutes prises de médicaments. Inutile de préciser combien cela faciliterait la tâche des enquêteurs, des généticiens, lorsqu'ils ont à intervenir. En consultant alors l'ensemble du carnet, correspondant aux naissances de malformés, on serait rapidement frappé si le nom d'un même médicament revenait souvent à la lecture.

De même, il est urgent que la déclaration des malformations soit rendue obligatoire et qu'une enquête soit effectuée dans chaque cas. Cette enquête pouvant utiliser des feuilles d'observations, telles que nous en avons présenté un modèle, qu'il

s'agisse d'une clientèle hospitalière, ou d'une clientèle privée. Les Hospices civils de Lyon qui viennent, dans cette optique, d'ouvrir une consultation hebdomadaire de « Génétique et Malformation congénitale » (la première de ce type en France), donnent un exemple qui mériterait d'être suivi.

Soulignons encore l'intérêt des publications dans la presse médicale ou les « sociétés savantes », rapportant des observations même isolées. Nous avons vu combien ce travail pouvait être utile.

Par ailleurs, lorsqu'un produit devient suspect, il convient de le tester sur l'animal (ceci en dehors de tout protocole d'expérimentation exigé à la création du produit).

Enfin, s'il faut se montrer d'une extrême prudence en matière de thérapeutique s'adressant aux femmes enceintes pendant les trois premiers mois, il ne faudrait surtout pas tomber dans l'excès qui consisterait pour les médecins à ne plus rien ordonner aux femmes enceintes, et pour les gestantes à refuser toute thérapeutique ordonnée alors par leur médecin.

En effet, après les campagnes de presse concernant la Thalidomide, la plupart des gestantes refusent d'elles-mêmes les thérapeutiques efficaces pour leur état pathologique. Nous avons vu nous-mêmes plusieurs gestantes de deux et trois mois présenter des pyélocystites sévères durant plus de deux et trois semaines pour avoir refusé toute thérapeutique, au risque de voir se transformer en néphrite ascendante une pyélonéphrite bénigne au départ.

De même, au nom d'une prophylaxie bien aléatoire, il faut que le médecin évite l'écueil de ne plus traiter, par exemple, une tuberculose ou une syphilis contemporaines de la gestation. Cette abstention thérapeutique serait la cause de pathologie encore plus grande pour la mère comme pour l'enfant !

Von A. Noack a effectué, en Allemagne, une étude rétrospective concernant les vomissements graves et portant sur 60.000 accouchements effectués avant l'ère de la Thalidomide. Il a remarqué une incidence accrue de manière significative d'anomalies fœtales qui seraient liées à l'hypoprotéïnémie, conséquence de l'inanition maternelle.

La dénutrition étant aussi dangereuse que l'utilisation sans contrôle de médicaments antiémétisants, l'auteur insiste sur le fait que les vomissements incoercibles doivent être prévenus

et traités le plus rapidement possible, il en est de même pour le diabète.

En conclusion générale, il faut donc insister sur la nécessité de *ne pas priver une gestante de toute thérapeutique urgente* pour un *état grave*, mais d'être très circonspects pour tout médicament non indispensable dans le premier trimestre.

Pour en terminer, il nous paraît souhaitable également qu'une partie du travail que nous présentons (celle concernant les statistiques du service de Maternité), soit reprise chaque année par publication ou travaux de thèse, afin que les moyens d'investigation atteignent une échelle plus importante, et par là même deviennent plus « parlants ».

CHAPITRE IV

LES MEDICAMENTS A VENIR

Les décisions qui peuvent être prises dans un cadre précis, en l'occurrence les services d'obstétrique, ne sont pas suffisantes. Il faut que ce travail d'ensemble bénéficie d'une attitude médicale favorable et même que le public puisse y participer dans une certaine mesure.

Ainsi, sur le plan européen, le 10 novembre 1962 a été publié le premier projet de mise au point par la Commission économique européenne en vue d'harmoniser les réglementations relatives à l'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques. Ce projet est le fruit de trois ans de travail car, en 1959 déjà, un comité d'harmonisation avait été créé par la C.E.E. pour étudier toutes les questions relatives aux dispositions réglementaires intéressant le secteur de la pharmacie dans les six pays membres.

Sur un plan qui nous est plus accessible, il nous faut lutter contre une maladie, à la mode, la pharmacomanie.

Le Docteur Escoffier-Lambiotte a écrit à propos de la Thalidomide, « que chacun a pu s'en gorger à loisir sans intervention médicale ». Il importe de mettre un frein à cette *pratique inconsidérée de l'auto-médication* qui nous paraît beaucoup plus répandue et beaucoup plus dangereuses que l'excès de prudence, sinon de méfiance, dont on aimerait la tempérer.

Quand le médicament est soumis à la prescription médicale, cette frénésie est encore canalisée et modérée, mais lorsqu'il est en vente libre, il n'y a plus de contrôle.

Le grand danger réside également dans le fait que des sédatifs régulièrement délivrés sur ordonnance pendant une maladie ne sont utilisés que partiellement et demeurent dans l'armoire à pharmacie, dans laquelle on puise un jour sans demander l'avis du médecin.

Espérons que l'avenir ne donnera pas raison au Professeur Conte, titulaire de la chaire de thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris, qui déclare que dans la liste des fléaux sociaux des temps modernes, après l'athérome, le cancer et les accidents de voiture, figureront un jour les maladies thérapeutiques.

Un effort de propagande doit être accompli auprès du public, en cela nous avons besoin de la Presse essentiellement extra-médicale.

Nous avons besoin aussi de l'appui des pharmaciens qui peuvent nous aider par une rigueur redoublée dans certains domaines.

D'autre part, si nous considérons le point de vue du médecin face aux médicaments nouveaux, là encore il y a beaucoup à faire. Il existe quelque 20.000 médicaments se trouvant dans le commerce, et les médecins français doivent faire leur choix dans cet arsenal thérapeutique. Pour faire ce tri, ils sont conditionnés et déterminés par trois sources d'information : les articles scientifiques des journaux médicaux, les brochures publicitaires, les renseignements donnés par les visiteurs médicaux. En fait, ces sources d'information sont trop importantes en quantité et pas assez fonctionnelles pour effectuer un choix sérieux. Un praticien français a calculé qu'il recevait par an plus de 130 kilos de cette publicité qui fausse le jugement de tous et n'apporte qu'exceptionnellement les renseignements désintéressés, utiles, qu'exige la thérapie moderne.

Mais, en ce qui concerne les médicaments à venir, nous ne pouvons pas passer sous silence le problème du protocole d'expérimentation.

Les recherches en embryologie pathologique ont été relancées dans une large mesure et quelques principes ont été énoncés conseillant aux laboratoires de produits pharmaceutiques une série nouvelle d'expérimentation animale, leur suggérant des protocoles valables, les appelant en un mot à une prudence bien compréhensive avant tout lancement d'une molécule originale.

Ce sont en ces termes que MM. les Professeurs Notter et Robert parlent de l'expérimentation dans leur article du *Lyon-Médical*, et ils poursuivent : les difficultés techniques encourues sont grandes, l'interprétation des résultats très difficile et

il apparaît à l'évidence que seuls des spécialistes, embryologistes de carrière, ou vétérinaires compétents en physiologie et pathologie de la reproduction, sont capables d'entreprendre de tels travaux et de juger leurs résultats.

Reprenons, toujours avec les auteurs de cet article, deux exemples éloquents :

— Dans certaines espèces utilisées pour les expériences, le pourcentage des résorptions fœtales spontanées a été particulièrement élevé dans les séries témoins... et l'on s'est aperçu qu'il s'agissait peut-être là d'un fait physiologique méconnu. La comparaison avec les séries d'animaux ayant reçu les médicaments à tester devenait illusoire.

— Des médications couramment utilisées chez la femme depuis plusieurs années, sans incident tératologique connu, se sont révélées tératogènes chez le rat, la souris, ou le lapin, parfois dans les deux ou trois espèces. Si de tels protocoles avaient été utilisés lors de la naissance de ces produits, leur commercialisation eût été interdite, cela aux dépens du progrès thérapeutique. Inversement, des médications reconnues comme tératogènes dans l'espèce humaine ne le sont pas assez chez les animaux étudiés. Si cette découverte devait être confirmée, elle viendrait frapper de nullité tous les protocoles conseillés jusqu'ici.

Le Professeur Florio pose précisément ce problème dramatique : Le progrès thérapeutique permet de sauver des vies humaines, mais doit-il le faire au prix de quelques accidents ? Le Professeur Florio donne en même temps la réponse : Nous avons le droit et le devoir d'entraver le progrès thérapeutique en retirant de la circulation des produits douteux puisque l'expérimentation actuelle ne nous permet pas d'obtenir de certitude quant à l'innocuité de ces produits.

Cet état de faits s'explique facilement lorsque l'on examine de près les difficultés rencontrées par l'expérimentateur. La lumière, la forme des cages, la nourriture, la température du laboratoire et même le bruit des talons hauts des laborantines, sont autant de facteurs qui peuvent compromettre les accouplements et par là même, la réussite d'expériences qui sont par ailleurs très onéreuses,

Volontairement, nous limitons notre propos dans ce chapitre, où bien d'autres problèmes trouvent leur place, tel le problème des doses à utiliser, et le problème de l'interprétation des résultats. Relevons, à ce sujet, le « schéma » du Professeur Bertrand qui estime que l'on doit tenir compte d'une malformation sur 800 fœtus normaux ! Il nous semble, en ce qui nous concerne, qu'une telle exigence est en effet souhaitable.

Mais reprenons l'exemple de la Thalidomide que nous connaissons bien.

Les Laboratoires de la Chemie Grünenthal avaient fait leurs expériences sur des rats, et ils avaient démontré d'ailleurs que la Thalidomide traversait réellement la barrière placentaire sans être métabolisée et sans créer de lésions importantes du placenta.

A Paris, au contraire, les Professeurs Giroud et Tuchmann-Duplessis ont établi que, dans des expériences semblables effectuées sur d'autres variétés animales — et notamment sur des lapins — non seulement l'armature placentaire était franchie, mais encore la Thalidomide provoquait des perturbations du développement embryonnaire comparables à celles constatées chez l'homme.

Cet exemple de la Thalidomide, hélas riche en enseignement, nous montre une autre exigence que devrait avoir l'expérimentation, celle d'utiliser au moins trois types d'animaux placentaires différents : rats, souris, lapins. Le fait qu'aucune malformation n'ait été observée chez le rat, animal généralement utilisé comme test pour la détection de l'activité tératogène, pouvait faire conclure à l'innocuité de la Thalidomide. L'action sur la souris et le lapin démontre que cette substance peut être tératogène.

D'autre part, il faut comme nous l'avons vu, que les expériences portent sur un très grand nombre d'animaux ; mais il faut aussi que ces expériences durent longtemps car certains produits peuvent avoir des effets retardés ou un pouvoir de sommation.

Mais ce problème de l'expérimentation est encore plus complexe que peut le laisser paraître notre exposé. Le Docteur Muckter s'est demandé si les malformations constatées sur les souris ne proviennent pas, non de la Thalidomide, mais plutôt de l'état de somnolence important dans lequel les doses mas-

sives qui leur étaient données quotidiennement les plongeait, ce qui avait pour conséquence une diminution possible de l'alimentation. Or, Runner aurait signalé que le simple fait d'obliger les animaux à un jeûne forcé de 24 heures suffirait à pouvoir provoquer 22 % de malformations ! Enfin, Tuchmann-Duplessis, Sommers, Thissen ont tous utilisé le lapin dans leurs expériences, mais leurs résultats sont aussi différents car les races de lapins utilisées étaient différentes ; ainsi certaines races de lapins auraient une tendance spontanée à présenter des malformations des extrémités.

Nous touchons là aux extrêmes, d'ailleurs il ne nous appartient pas de trancher ; nous voulions simplement montrer combien les difficultés restent grandes en ce domaine, et les données de l'expérimentation insuffisantes pour apporter une certitude. Car à la limite, en admettant que l'on obtienne cette certitude d'innocuité pour chaque produit, rien ne prouve que l'association thérapeutique de plusieurs produits ne fasse apparaître de nouvelles possibilités par potentialisation des effets d'une formule chimique par une autre. Enfin, il ne faut pas oublier qu'une expérimentation, poussée de cette manière il y a quelques années, aurait rejeté définitivement de l'arsenal thérapeutique l'aspirine et la cortisone...

En fait, l'expérimentation reste valable, même si elle reste incomplète, imparfaite, de par les difficultés qu'elle rencontre. Elle est indispensable pour éliminer les dangers les plus importants, mais pour le faire elle reste insuffisante. A notre sens, elle prend par contre toute sa valeur pour tester sur l'animal des produits que l'on croyait anodins chez l'homme et qui, en fait, se révèlent suspects ; car alors le travail des laboratoires est orienté dans le sens de la vérification.

RESUME ET CONCLUSIONS

1° La France a été épargnée de justesse par l'épidémie des malformations de la Thalidomide. Il ne semble pas que les enseignements qu'on ont tirés les auteurs étrangers, soient parfaitement appliqués dans notre pays. Toutes proportions gardées, nous nous sommes trouvés confrontés au problème d'une « épidémie malformative » peut-être entraînée par un tæni-fuge à base d'étain métallique.

Le but de cette thèse a été d'essayer de prouver qu'il ne s'agissait pas d'une coïncidence fortuite.

2° Nous avons donc rapporté chronologiquement trois observations superposables d'ectromélies en rapport avec le tæni-fuge à base d'étain métallique :

— la première, qui fut publiée dans le n° 52 du *Lyon-Médical* par MM. les Professeurs agrégés Notter et Robert (agénésie complète de la main droite). Observation du 24 mai 1963 ;

— la seconde communiquée par le Docteur Reignier de Verneuil-sur-Seine (S.-et-O.) (agénésie complète de la main droite — la longueur du radius et du cubitus du même côté, ne dépasse pas le tiers de la longueur du côté sain, avec à ce niveau une image radiographique que l'on interprète comme étant des épiphyses inférieures miniaturisées). Observation du 26 novembre 1963 ;

— la troisième rapportée par le Docteur Bardiaux d'Aulnay-sous-Bois : ectromélie totale des deux membres supérieurs — ectromélie intermédiaire des deux membres inférieurs (cette observation date du 13 octobre 1962).

3° Nous avons donc éliminé l'hypothèse d'une affection d'origine génétique (celle d'une néomutation étant impossible à prouver ou à affirmer) et nous avons essayé de mettre en évidence, dans notre enquête de tératogénèse, les facteurs tant

psychologiques que matériels qui l'ont facilitée ou contre-carrée.

4° Nous avons successivement discuté certains facteurs favorisants tel que l'association médicamenteuse avec la vitamine B6 dans un cas, dont l'intérêt nous a paru suffisant pour provoquer une étude expérimentale actuellement en cours à Lyon.

5° La notion de période tératogène « calendrier » qui ne cadre pas parfaitement sur le plan embryologique avec nos propres observations, a été également discuté.

6° En citant en référence une statistique hospitalière de 2.221 accouchements avec 43 observations de dysplasie (un peu moins de 2 %), nous avons proposé une méthode d'étude systématique de l'étiologie possible de ces dernières, telle qu'elle pourrait être faite dans toute maternité importante.

7° Nous avons insisté sur l'intérêt considérable à nos yeux d'une déclaration obligatoire des malformations à la naissance, telle qu'elle est actuellement rendue légale au Danemark et en Grande-Bretagne.

8° Enfin, nous avons évoqué le problème de l'attitude médicale devant les possibilités tératogènes d'une médication récemment introduite en absorbant la question de l'expertise tératologique chez l'animal, telle qu'elle est actuellement pratiquée en France.

Vu :

Le Doyen,
J.-F. CIER.

Vu :

Le Président de la Thèse,
BANSSILLON.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 26 Mai 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANCEL (P.). — La Chimiothératogénèse. Doin éd., Paris, 1950.
2. ASCHENHEIM (E.). — *Arsch. Kinderh.*, 1920, 68, 131.
3. BARNS (F.). — *J. Obst. Gyn.*, 1941, 48, 707.
4. BARTHELEIMER (H.) et KLOOS (K.F.). — *Ztschr. gesamt. exper. Med.*, 1952, 119, 246.
5. BOCQUET (L.). — *Thérapie*, 1961, 15, 567.
6. BONHOMME (P.J.). — *Bull. Ass. Anat.*, 1954.
7. CARPENT (G.). — *Ann. Endocr.*, 1958, 19, 904.
8. CATIZONE (O.) et GRAY (P.). — *J. Exp. Zool.*, 1941, 87, 71.
9. CHASSAGNE (P.) et Mme GEORGES-JANET (L.). — *Nouv. Rev. Hémat.*, 1962, 2, 272.
10. COHLAN (S.Q.) — *Science*, 1953, 117, 535.
11. COURRIER (R.) et COLLONGE (A.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1951, 232, 1164.
12. DANFORTH (C.) et CENTER (E.). — *Proc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 705.
13. DAVIS (R.E.) et MADSEN (L.L.). — *J. Nutr.*, 1941, 21, 135.
14. DAWSON (A.B.). — *J. Exp. Zool.*, 1938, 78, 101.
15. DESCLAUX (P.), SOULAIRAC (A.) et MORLON (C.). — *Arch. Franç. Pédiatrie*, 1951, 8, n° 3.
16. DUCHESNAY (G.). — Le risque thérapeutique. Prévention et traitement des accidents. Doin éd., Paris, 1954.
17. DURKEN (A.). — *Roux Arch. Entwicklungsmech.*, 1950, 44, 278.
18. FAVRE-TISSOT (M.). — Médication psychotrope et anomalies du développement embryo-fœtal. *Thèse Doct. Méd. Lyon*, 1963.
19. FELDMAN (M.) et WADDINGTON (C.H.). — *J. Exp. Embry. Morph.*, 1955, 3, 44.
20. FRASER (F.C.), FAINSTAT (T.D.) et KALTER (H.). — *Et. Néonatal.*, 1953, 2, 43.
21. FISCHLER (F.). — *Münch. Med. Wsch.*, 1934, 2, 1756.

22. GILLMAN (J.), GILBERT (C.), SPENCE (I.) et GILLMAN (T.). — *S. Afr. J. Med. Sc.*, 1951, 16, 125.
23. — *S. Afr. J. Med. Sc.*, 1948, 13, 47.
24. GIROUD (A.). — *Biol. Med.*, 1955, 44, 524.
25. GIROUD (A.) et BOISSELOT-LEFEBVRES (J.). — *Arch. Franç. Pédiatrie*, 1947, 4, 1.
26. GIROUD (A.), LEVY (G.) et BOISSELOT-LEFEBVRES (J.). — *Ztschr. Vitaminforsch.*, 1950, 22, 308.
27. GIROUD (A.) et MARTINET (M.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 1742.
28. GIROUD (A.), DELMAS (A.), LEFEBVRES-BOISSELOT (J.) et PROST (H.). — *Arch. Anat. Microsc. Morph. Exp.*, 1954, 43, 21.
29. GIROUD (A.) et MARTINET (M.). — *Arch. Opht.*, 1954, 14, 247.
30. GIROUD (P.), GIROUD (A.) et MARTINET (M.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 1030.
31. GIROUD (A.) et MARTINET (M.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1955, 144, 1088.
32. GIROUD (A.), BOISSELOT-LEFEBVRES (J.) et DUPUIS (R.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1961, 43, 859.
33. GIROUD (A.) et TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Malformations congénitales. Rôle des facteurs exogènes. *Path. Biol.*, 1962, 10, 119.
34. GREGG (M.N.). — *Trans. Opht. Doc. Austral.*, 1941, 3, 35.
35. GREENE (R.R.) et BURRILL (M.W.). — *Amer. J. Physiol.*, 1939, 226, 510.
36. GRUMBACH (M.M.) DUCHARME (J.R.) et MOLOSHOK (M.D.). — *J. Clin. Endocrin.*, 1959, 19, 1369.
37. HALE (F.). — *Am. J. Opht.*, 1935, 18, 1087.
38. HAMBURGER (V.) et HABEL (K.). — *Anat. Rec.*, 1947, 99, 569.
39. HANSBOROUGH (L.A.). — *Growth*, 1947, 11, 177.
40. HASKIN (D.). — *Anat. Rec.*, 1948, 102, 455.
41. HERRMAN (H.). — *J. Embryo. Exp. Morph.*, 1953, 1, 291.
42. JOST (A.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1953, 236, 1510.
43. KAYE (B.M.), ROSNER (D.C.) et STEIN (I.F.). — *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1953, 65, 109.
44. LALLIER (R.). — *J. Embryol. Exp. Morph.*, 1954, 2, 323.
45. LAMY (M.), JAMMET (M.), POGNAN et SCHWEISGUTH. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1943, 59, 35.
46. LANDAUER (W.). — *Sigma Xi Quart.*, 1940, 28, 171.
47. — *J. Exp. Zool.*, 1940, 188, 431.
48. — *J. Exp. Zool.*, 1945, 98, 65.
49. — *J. Exp. Zool.*, 1948, 109, 283.
50. — *J. Exp. Zool.*, 1952, 120, 149.
51. — *J. Exp. Zool.*, 1952, 120, 469.

52. LANDAUER (W.) et BLISS (C.I.). — *J. Exp. Zool.*, 1946, 102, 1.
53. LARSSON (Y.) et STERKY (G.). — *Lancet*, 1960, 2, 1424.
54. LEHMAN (F.E.). — *Arch. Entwickl. Mech.*, 1934, 131, 333.
55. LEVY (M.). — *Ann. Nutr. Alim.*, 1953, 7, 167.
56. LOMBARD (J.). — *Thèse Doct. Méd.*, Nancy, 1950.
57. LEFEBVRES (J.). — *Ann. Méd.*, 1951, 52, 225.
58. LEPKOVSKY (S.), TAYLOR (L.W.), JUKES (T.H.) et ALMQUIST (H.J.). — *Hilgardia*, 1938, 20, 255.

59. MARESCH (T.). — *Wien Med. Woch.*, 1929, 79, 454.
60. MARTINS (E.O.). — *Rev. Fac. Méd. Vét. Bras.*, 1946, 3, 123.
61. MERGER (R.), PARENT (B.) et BARROT (J.). — *Thérapie*, 1961, 16, 530.
62. MILLEN (J.W.), WOOLAM (D.H.M.) et LAMMING (G.E.). — *Lancet*, 1953, 6798, 1234.
63. MINKOWSKI (A.) et SAINT-ANNE-DARGASSIES (S.). — *Et. Néonatal.*, 1954, 3, 225.
64. MOORE (L.A.), HUFFMAN (C.F.) et DUNCAN (C.W.). — *J. Nutr.*, 1935, 9, 533.
65. MOSELEY (H.R.). — *J. Exp. Zool.*, 1947, 105, 279.
66. MOXON (A.L.). — *South. Dakota Agr. Exp. Stat.*, 1937, 311, 1.

67. NELSON (M.M.), ASLING (C.W.) et EVANS (H.M.). — *J. Nutr.*, 1952, 48, 61.
68. NISHIHARA (G.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, 97, 809.

69. PIKE (R.L.). — *J. Nutr.*, 1951, 44, 191.

70. REILLY (W.A.). — *Quart Rev. Pediatr.*, 1958, 13, 198.
71. RENNERT. — *Arch. Gynäk.*, 1881, B, XVLLL.
72. ROBERTS (E.). — *J. Exp. Zool.*, 1918, 27, 157.
73. ROMANOFF (A.L.) et BAUERNFEIND (J.C.). — *Anat. Rec.*, 1942, 82, 11.
74. ROSTAND (J.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 4.
75. RUNNER (M.N.). — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1954, 15, 637.

76. SOBEL (D.E.). — *Arch. Gén. Psych.*, 1960, 2, 606.
77. STREETER (G.L.). — *Contr. Embryol. Carnegie Inst.*, 1930, 22, 1.
78. TAMINI (E.). — *Arch. Entwickl. Mech.*, 1943, 142, 455.
79. THIERSCH (J.B.). — *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1952, 63, 1298.
80. TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et Mme MERCIER-PAROT (L.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1962, 254, 2655.

81. WAGNER (H.P.). — *Amer. J. Med. Sc.*, 1944, 208, 255.

82. YAMAZAKI (J.N.), WRIGHT (S.W.) et WRIGHT (P.M.). — *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1954, 43, 319.
83. YOUNG (G.A.), KITCHELL (R.L.), LÜDKE (A.J.) et SAUTTER (J.H.). — *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1955, 126, 163.
84. ZOURBAS (M.). — *Ann. Pédiatr.*, 1947, 4, 513.
85. ZWILLING (E.) et BELL (E. de). — *J. Exp. Zool.*, 1950, 115, 59.
86. ALEXANDER (I.R.W.). — *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 1434.
87. BECKMANN (R.). — Vortrag auf der 27^e Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, Wien, 29 sept. 1962.
88. BECKMANN (R.). — *Arzneim. Forsch.*, 1962, 12, 1095.
89. BECKMANN (R.) et KAMPF (H.H.). — *Arzneim. Forsch.*, 1961, 11, 115.
90. BURLEY (D.). — *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 1286.
91. COHEN (S.). — *New Engl. J. Med.*, 1962, 266, 1268.
92. DEWITT (F.R.E.) et KENNY (S.). — *Lancet*, 1962, 1, 430.
93. FAIGLE (J.W.), KEBERLE (H.), RIESS (W.) et SCHIED (K.). — *Experientia*, 1962, 18, 389.
94. FARIZON (F.) et MASBERNARD (A.). — *Presse Méd.*, 1962, 70, 2053.
95. FULLERTON (M.) et KREMER (M.D.). — *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 855.
96. GREENE (R.) et FARRAN (H.E.A.). — *Brit. Med. J.*, 1958, 2, 1355.
97. HAYMAN (D.J.). — *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 1435.
98. HOWE (P.). — *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 1084.
99. HEALTHFIELD (K.W.G.). — *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 1084.
100. JUNG (H.). — *Arzneim. Forsch.*, 1956, 6, 430.
101. KAJII (T.). — *Lancet*, 1962, 2, 151.
102. KUHN (W.L.) et VAN MAANEN (J.). — *Pharmacol. Exp. Thérap.*, 1961, 134, 60.
103. KUNS (W.), KELLER (H.) et MÜCKTER (H.). — *Arzneim. Forsch.*, 1956, 6, 426.
104. LILLICRAP (D.A.). — *Brit. Med. J.*, 1962, 1, 477.
105. LENZ (W.). — *Deut. Med. Woch.*, 1961, 86, 2555.
106. MC-BRIDE (W.G.). — *Lancet*, 1961, 2, 1358.
107. MC GRATH (W.R.). — Projekt Report, Scientific Lab. Merrell Company, mars 1962 (Vertrauliche Mitteilung).
108. MC KENZIE (R.D.) et MC GRATH (W.R.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, 109, 511.
109. *Méd. et Hyg.*, 1962, 2, 668.

110. MORGAN (B.C.). — *Brit. Med. J.*, 1962, 1, 792.
111. MURDOCH (J.) et CAMPBELL (G.D.). — *Brit. Med. J.*, 1958, 1, 84.
112. NEUMAN (N.). — *Conc. Méd.*, 1963, 85, 1019.
113. RAFFAUF (M.J.). — *Deut. Med. Woch.*, 1961, 86, 935.
114. ROBERTSON (F.). — *Brit. Med. J.*, 1962, 1, 792.
115. ROSENTAL (T.). — *Lancet*, 1963, 1, 724.
116. SCHIED (W.), WIECK (H.H.), STAMMLER (A.), KLADEZKY (A.)
et GIBBELS (E.). — *Deut. Med. Woch.*, 1961, 86, 938.
117. SCOTT RUSSEL (C.) et Mc KICHAN (M.D.). — *Lancet*, 1962, 1,
429.
118. SIMPSON (J.A.). — *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 1287.
119. SMITH (R.L.) WILLIAMS (R.A.D.) et WILLIAMS (R.T.). — *Life
Sciences*, 1962, n° 7, 333.
120. STEWART (A.). — *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 45.
121. SOMERS (G.F.). — *Brit. Med. J.*, 1960, 15, 111.
122. SOUZA (L.P. De). — *Brit. Med. J.*, 1959, 2, 635.
123. VILLA (L.) et ERIDANI (S.). — *Lancet*, 1963, 1, 725.
124. WILLIAMS (R.T.). — *Lancet*, 1963, 1, 723.
125. WILLIAMS (A.) et DUMOULIN (J.G.). — *Brit. Med. J.*, 1962, 1,
477.
- 125 a. GREEN (J.N.) et BENSON (B.C.). — *J. Pharmacol.*, 1961, 13, 117.
126. BIGNAMI (G.), BOVET (F.), BOVET-NITTI (F.) et ROSNATI (V.).
— *Lancet*, 1962, 2, 1333.
127. BONEY (A.D.). — *Nature*, 1963, 198, 1068.
128. BOYLEN (J.B.), HORNE (H.H.) et JOHNSON (W.J.). — *Lancet*,
1963, 1, 552.
129. BURLEY (D.M.). — *Lancet*, 1962, 1, 100.
130. CAMERON (V.M.) et CHRISTIE (G.A.). — *Lancet*, 1962, 2, 937.
131. CHRISTIE (G.A.). — *Lancet*, 1962, 2, 249.
132. EHMANN (B.). — *Lancet*, 1963, 1, 772.
133. FELISATI (D.). — *Lancet*, 1962, 2, 724.
134. FERGUSON (A.W.). — *Lancet*, 1962, 1, 961.
135. FOCK (D.). — *Kinderarztl. Praxis*, 1962, 30, 241.
136. FRENCH DEWITT (R.E.) et KENNY (S.). — *Lancet*, 1962, 1, 430.
137. GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT
(Mme L.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1962, 146, 343
138. — *C.R. Acad. Sc.*, 1962, 255, 1646.
139. — *C.R. Soc. Franç. Biol.*, 1962, 156, 765.
140. — *Lancet*, 1962, 2, 298.
141. HAGEN (O.). — *Lancet*, 1962, 1, 501.
142. HEINE (W.) et KIRCHMAIR (H.). — *Dtsch. Gesundheitswesen*,
1962, 17, 1429.

143. HELM (F.). — Vortrag vor der Aerztekammer Nordrhein in Aachen am 15 Januar 1963.
144. HEPP (O.). — *Med. Klin.*, 1962, 57, 419.
145. IMHOLZ (G.) et KLOOS (K.). — *Deut. Med. J.*, 1962, 13, 414.
146. JACOBS (J.). — *Brit. Med. J.*, 1962, 2, 407.
147. JOSEPH (A.), DIPALO (P.D.). — *J.A.M.A.*, 1963, 183, 139.
148. JURCZOK (F.) et SCHOLIMEYER (R.). — *Geburtsh. u. Frauenhk.*, 1962, 22, 400.
149. KEMPER (F.). — *Arzneim, Forsch.*, 1962, 12, 640.
150. KEMPER (F.). — *Lancet*, 1962, 2, 836.
151. KING (C.T.G.) et KENDRICK (F.V.). — *Lancet*, 1962, 2, 1116.
152. KORSENOW (K.) et PFEIFFER (R.A.). — *M Schr. f. Kinderh.*, 1962, 109, 227.
153. KORSENOW (K.) et PFEIFFER (R.A.). — *Med. Welt.*, 1962, 2, 68.
154. LENZ (W.). — *Deutsche Med. Woch.*, 1961, 86, 2.
155. LUCEY (J.F.) et BEHRMANN (R.E.). — *Sciences*, 1963, 139, 1295.
156. LUERS (H.). — *Lancet*, 1962, 2, 1332.
157. MAUSS (H.J.) et STUMPE (K.). — *Klin. Wschr.*, 1963, 41, 21.
158. MC BRIDE (W.G.). — *Lancet*, 1961, 2, 1358.
159. MC COLL (J.D.), GLOBUS (M.) et ROBINSON (S.). — *Experientia*, 1963, 19, 183.
160. MECKENSTOCK (E.). — Vortrag Nordwestdtsh. Ges. f. Kinderheilkunde, Hamburg, 29 April 1962.
161. MISCHER (W.). — Vortrag auf der Tagung der Dtsch. Ges. f. Gynäkol, Hamburg, vom 9 bis, 13 Okt. 1962.
162. MURPHY (M.C.). — *Clin. Proc. of the Children Hosp.*, 1962, 18, 307.
163. NARROD (S.A.) et KING (C.T.G.). — *Lancet*, 1963, 1, 1374.
164. PARKASH (O.). — *Wien. Klin. Wschr.*, 1962, 74, 920.
165. PLIESS (G.). — *Lancet*, 1962, 1, 1128.
166. RAPPOPORT (A.). — Harefuah (*J. Israël Med. Ass.*), 1962, 63, 389.
167. RIEMENSCHNEIDER (S.), BROCHMEYER (K.) et SOMMER (H.). — *Ztschr. F. Naturforsch.*, 1963, 18 b, 167.
168. ROSENTAL (T.). — *Lancet*, 1963, 1, 724.
169. RUNNER (M.N.). — *Pediatrics*, 1959, 23, 245.
170. SALZGEBER (Mlle B.) et SALAÜN (Mlle J.). — *Presse Méd.*, 1963, 71, 1488.
171. — *C.R. Acad. Sc.*, 1963, 256, 2719.
172. — *C.R. Acad. Sc.*, 1963, 257, 273.
173. SCOTT RUSSEL (C.) et Mc KICHAN (M.D.). — *Lancet*, 1962, 1, 429.
174. SELLER (M.J.). — *Lancet*, 1962, 1, 249.

175. SMITHELLS (R.W.), TREVOR BURNETT (N.) et STABLER (F.). — *Lancet*, 1962, 1, 591.
176. SOMMERS (G.F.). — *Lancet*, 1962, 1, 912.
177. — II^e Ungarische Konferenz für Therapie und pharmakologische Prüfung, Budapest, 2. bis, 7. Okt. 1962.
178. SPENCER (K.E.V.). — *Lancet*, 1962, 2, 100.
179. STAEMMLER (M.) et LAGLER (F.). — Vortrag auf der 128 Tagung der Mittelrhein. *Ges. f. Geburtshilfe und Gynäkologie*, Trier, 6, mai 1962.
180. STAEMMLER (M.) et HELM (F.). — Jahrestagung der Norddeutschen und Westdeutschen Pathologen in Göttingen, vom 26. bis, 28. Okt. 1962.
181. STEWART (A.). — *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 123.
182. TAUSSIG (B.H.). — *J.A.M.A.*, 1962, 180, 1106
183. THISSEN (E.). — Vortrag auf der Tagung der Nordrhein-Westf. *Ges. f. Kinderheilkunde*, Munster, 6. mai 1962.
184. TOENDURY (G.). — 142 Jahresversammlung der Schweizer Naturforscher. *Unterengadin*, vom 7. bis, 9 April 1962.
185. TSUDA (F.), ABE (K.), KOKUBUN (K.), HASHIMOTO (T.) et NEMOTO (H.). — *Lancet*, 1963, 1, 726.
186. VERRETTE (S.) et MC LAUGHLIN (J.). — *Fed. Proc.*, 1963, 22, 188.
187. WEICKER (H.) et HUNGERLAND (H.). — *Deut. Med. Woch.*, 1962, 87, 992.
188. WEICKER (H.), BACHMANN (K.D.), PFEIFFER (R.A.) et GLIESS (J.). — *Deut. Med. Woch.*, 1962, 87, 1957.
189. WIEDMANN (H.R.). — *Med. Welt*, 1961, 37, 1863.
190. WILLIAMSON (A.P.), RUSSEL (J.), BLATTNER (R.J.) et LUTZ (Mlle H.R.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1963, 112, 1022.
191. WOOLAM (D.H.M.). — *Brit. Med. J.*, 1962, 2, 236.
192. YANG (T.J.), YANG (T.S.) et LIANG (H.M.). — *Lancet*, 1963, 1, 552.
193. BARONE (R.). — Cours magistral de tératologie descriptive. *Ecole Nat. Vét. de Lyon*, 1960-1961.
194. BERTRAND (M.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1960, 154, 2309.
— *C.R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 514.
195. CAUJOLLE (F.). — Conférence prononcée à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, le 17 janvier 1963.
196. CHAMBON (Y.). — *Ann. Endocr.*, 1955, 16, 912.
197. CHASSAGNE (P.). — *Thérapie*, 1961, 16, 507.
198. CHASSAGNE (P.) et LECHAT (P.). — *Thérapie*, 1962, 17, 743.
— *Conc. Méd.*, 1962, n° 42, 5477.
199. CRISTOL (R.). — *Gaz. Méd.*, 1963, 70, 3549.

200. FAVE (A.). — *Thérapie*, 1964 (à paraître).
201. FAVRE-TISSOT (M.), BROUSSOLLE (P.), ROBERT (J.M.) et DUMONT (L.). — *Ann. Médico-Psycholog.*, 1964 (à paraître).
202. FLORIO (R.). — Conférence prononcée à l'Institut de Pharmacie Industrielle de la Faculté de Pharmacie de Montpellier, 4 février 1963.
203. ROBERT (J.M.) et NOTTER (A.). — *Lyon Méd.*, 29 décembre 1963, p. 1339.
204. TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — A propos des malformations attribuées à un somnifère : la Thalidomide. *Presse Méd.*, 1962, 70, 1521.
— *Presse Méd.*, 1963, 71, 145.
205. TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et Coll. — *Méd. et Hyg.*, 1963, 21, 403.
206. VAILLE (C.). — *Presse Méd.*, 1962, 70, 1899.
207. DELATOUR (P.). — Contribution à l'étude des propriétés embryotoxiques de la Thalidomide. *Thèse* Lyon, 1964. Bosc, imp.
208. DEPARDIEU (F.), LATTES (C.) et BESSON (S.). — Médicaments à proscrire ou à déconseiller chez la femme enceinte et chez la femme qui allaite. Documentation technique et pharmaceutique, 175, rue du Faubourg-Poissonnière, Paris, 1962.
209. DUMONT (M.). — Prophylaxie des malformations congénitales. *Sem. Hôp. Paris*, 37, n° 18, 1113 à 1116, 30 mars 1961.
210. KNÖRR (K.). — L'état actuel de la recherche sur les malformations. *Rev. Franç. Gyn. et Obst.*, n° 6, p. 465, 6 juin 1963.
211. LACOMME (M.). — Quels sont les produits médicamenteux contre-indiqués pendant la grossesse ? *Maternité*, 10, 369-372, 1961.
212. MÜLLER (P.). — Inconvénients et dangers des médications hormonales en obstétrique. *Omnipraticien Français*, 12, n° 8, 347-354, août 1962.
— Le danger de la virilisation fœtale thérapeutique progestative au cours de la grossesse. *Sem. Hôp. Paris*, mars 1963.
213. MULLER (P.) et KELLER (B.). — Dangers possibles de l'administration des stéroïdes sexuels au cours de la grossesse. *Maternité*, 9, n° 3, 85-92, 1960.
214. NOACK (Von H.). — Malformations fœtales à la suite de vomissements incoercibles. *Geburtsh. Frauenh.*, 545-547, juin 1963.

215. NOTTER (A.) et DELANDE (M.F.). — Prophylaxie des excès de poids chez les gestantes (à propos de 192 observations réunies en série continue). *Gynécologie, Obstétrique*, t. 61, n° 3, pp. 359-377, juin-août 1962.
216. NOTTER (A.), ROBERT (J.M.) et BOUDÈNES (G.). — Agénésie de la main droite chez un nouveau-né à terme. Rôle étiologique possible d'un ténifuge à base d'étain métallique absorbé par la mère au deuxième mois de la gestation. *Société Nationale de Médecine des Sciences Médicales*, 19 juin 1963. *Lyon Médical*, p. 592, septembre 1963.
217. OERTEL (O.). — Amelia in twin pregnancy. *Mschr. Kinderheilk*, 110, 11, 481-484, illus. 3, 1962.
218. PAULUS (J.) et ROZET (J.). — Le procès de la Thalidomide. Editions Gallimard, 1963.
219. ROBERT (J.M.). — Les maladies génotypiques (Aspects actuels de la pathologie héréditaire). *Synthèses cliniques*, n°s 99 et 102. Edit. Dr Garnier, Paris.
220. STERNE (J.) et LAVIEUVILLE (M.). — Recherches cliniques sur les effets des antidiabétiques oraux sur le fœtus *Presse Médicale*, n° 31, p. 1547, 22 juin 1963.
221. THOMAS (J.). — Dysplasias of the extremities caused by thalidomide and associated malformations. *Univ. Frauenklin, Erlangen, Zbl. Gynak.*, 84, 42, 1433-1646, tables 2, illus. 13, 1962.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
<i>Chapitre 1.</i> — LA THALIDOMIDE ET LES DIFFICULTES DE L'ENQUETE	13
<i>Chapitre 2.</i> — PROBLEMES POSES PAR TROIS OBSERVA- TIONS SUPERPOSABLES	19
a) Déroulement des faits	19
b) Discussion des faits : les écueils	30
c) Conclusion	35
<i>Chapitre 3.</i> — MODALITE DE L'ENQUETE DANS UN SER- VICE D'OBSTETRIQUE A LA NAISSANCE D'UN MALFORME	37
a) Enquête individuelle	37
b) Statistiques d'une maternité	48
c) Conclusions	58
<i>Chapitre 4.</i> — LES MEDICAMENTS A VENIR	61
RESUME ET CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	69

